

Dissertação – Artigo tipo Revisão Bibliográfica
Mestrado Integrado em Medicina

**DISFUNÇÃO SEXUAL NO HOMEM COM INFEÇÃO PELO VÍRUS DA
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA**

Catarina Isabel Pinto Menezes Ferreira

Orientador:

Dr. Nuno Rossano Monteiro Louro

Porto, 2017

Catarina Isabel Pinto Menezes Ferreira

DISFUNÇÃOSEXUAL NO HOMEM COM INFECÇÃO PELO VÍRUS DA
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

Dissertação de Candidatura ao grau de
Mestre em Medicina submetida ao Instituto de
Ciências Biomédicas de Abel Salazar da
Universidade do Porto.

Orientador – Dr. Nuno Louro
Categoria – Especialista em Urologia
Afiliação – Instituto de Ciências
Biomédicas Abel Salazar da
Universidade do Porto \ Centro Hospitalar do Porto

Porto, 2017

RESUMO

Introdução: A disfunção sexual, bastante prevalente no homem, mundialmente, revelou-se ainda mais prevalente naqueles infetados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), fazendo pensar numa possível relação entre o VIH e a disfunção sexual. A terapia antirretroviral (TARV) aumentou a esperança média de vida dos doentes com VIH dando a esta disfunção maior ênfase, pois a infeção passou a ser uma doença crónica permitindo aos doentes viverem a sua vida sexual como outros sem VIH. Perante isto e sabendo que esta infeção é pandémica, este tema tem elevada presença e importância clínica e constitui um problema de saúde pública porque estes doentes são menos aderentes aos antirretrovirais e têm maior risco de transmissão da infeção.

Objetivo: Reunir a informação atualmente existente sobre a associação entre a disfunção sexual no homem e a infeção com VIH.

Métodos: Pesquisa de artigos na base de dados PubMed para revisão da literatura científica.

Desenvolvimento: Os distúrbios endócrino-metabólicos são muito comuns no homem com VIH e associados etiológicamente à disfunção sexual. Antes da TARV, a disfunção sexual atribuíase à própria infeção por VIH e aos distúrbios endócrino-metabólicos, principalmente o hipogonadismo. Essa terapia veio diminuir a incidência de hipogonadismo mas a disfunção sexual aumentou nos doentes assintomáticos, especialmente nos mais jovens, logo, outras causas foram propostas, incluindo os próprios fármacos, considerando-se, atualmente, uma origem multifatorial. Verificou-se que só uma minoria tem tratamento específico para esta patologia, podendo dever-se a diagnóstico precário.

Conclusão: Muitas destas possíveis causas carecem de mais estudos e a sua verdadeira associação com a disfunção sexual permanece ainda incerta. Perante o reduzido diagnóstico e tratamento da disfunção sexual, todos os homens devem ser “rastreados” e, se diagnosticada, será necessária a colaboração de uma equipa multidisciplinar. Uma boa relação médico-doente é essencial para um correto diagnóstico e tratamento, mas também para diminuir os problemas de saúde pública associados a estes doentes.

Palavras-chave: Disfunção sexual; doente com VIH; hipogonadismo; disfunção erétil; lipodistrofia; depressão; terapia antirretroviral.

ABSTRACT

Introduction: Sexual dysfunction, quite prevalent in men worldwide, as revealed itself even more frequent in those infected with the human immunodeficiency virus (HIV), suggesting an association between HIV and sexual dysfunction. Highly active antiretroviral therapy (HAART) has increased the life expectancy of those infected with HIV, highlighting sexual dysfunction as the infection became chronic. With this taken into consideration, and since HIV infection has become pandemic, this subject is of great clinical relevance and represents a public health issue, also because these patients tend to be less adherent to HAART and have higher transmission risk.

Objective: Gather the current information about the relationship between sexual dysfunction in men and HIV infection

Methods: bibliographic review of scientific articles searched for in the PubMed database

Development: Endocrine-metabolic disorders are very common in men with HIV infection and their etiology is associated with sexual dysfunction. Before HAART, sexual dysfunction was thought to be due to HIV infection itself and to endocrine-metabolic disorders, mostly hypogonadism. Although HAART has diminished the incidence of hypogonadism, sexual dysfunction has increased in asymptomatic patients, particularly young adults. Therefore, alternative causes were proposed, including drugs, and nowadays a multifactorial etiology is the most accepted. In fact, only a minority of patients receive specific treatment for this pathology, which might be due to a poor diagnosis.

Conclusion: Many of the possible causes require further studies and their true causal relationship with sexual dysfunction is still uncertain. Considering the precarious diagnosis and treatment of sexual dysfunction, all men should be screened and positive cases should merit an evaluation from a multidisciplinary team. A good relationship between patient and physician is key, not only for a correct diagnosis and treatment but also to decrease public health issues associated with these patients.

Keywords: sexual dysfunction; HIV patient; hypogonadism; erectile dysfunction; lipodystrophy; depression; antiretroviral therapy

AGRADECIMENTOS:

Ao Dr. Nuno Louro, por ter aceitado orientar esta tese de mestrado, por todo o apoio prontamente prestado durante este trabalho, assim como pela sua exigência e pela sua alegria e boa-disposição ao longo deste percurso.

Aos meus pais, a minha âncora, pelo incansável apoio e amor ao longo de todos estes anos.

Ao Pedro, pelo constante companheirismo, dedicação e motivação, todos os dias.

Aos meus amigos, que contribuem para o nosso sucesso direta ou indiretamente e que tantas vezes nos lembram que não estamos sozinhos nesta luta.

A Pavia, pela paz e inspiração.

Ao Porto, eterno porto!

“O caminho faz-se caminhando.”

Antonio Machado

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	2
INTRODUÇÃO.....	3
OBJETIVOS	4
MÉTODOS	4
1.NOTA INTRODUTÓRIA SOBRE A DISFUNÇÃO SEXUAL	5
2.DISFUNÇÃO SEXUAL NO HOMEM COM VIH.....	7
3.PRINCIPAIS DISTÚRBIOS ASSOCIADOS À DISFUNÇÃO SEXUAL NO HOMEM COM VIH	10
3.1.HIPOGONADISMO	10
3.2. DISFUNÇÃO ERÉTIL.....	13
3.3. GINECOMASTIA.....	16
3.4. HIPERPROLACTINEMIA E GALACTORREIA	16
3.5. LIPODISTROFIA	17
3.6. DISTÚRBIOS DA EJACULAÇÃO	18
3.7. OUTROS DISTÚRBIOS DA FUNÇÃO SEXUAL.....	19
4.DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DOS PRINCIPAIS DISTÚRBIOS	20
4.1. HIPOGONADISMO	21
4.2. DISFUNÇÃO ERÉTIL.....	24
4.3. LIPODISTROFIA	26
4.4. OUTROS DISTÚRBIOS DA FUNÇÃO SEXUAL.....	27
4.5. A PSICOTERAPIA	28
4.5.1. DE SUPORTE OU COGNITIVO COMPORTAMENTAL	28
4.5.2. PSICOSEXUAL	29
4.5.3. PSICOEDUCACIONAL	29
CONCLUSÃO	30
BIBLIOGRAFIA.....	32

LISTA DE ABREVIATURAS

CD - *Cluster of differentiation*

DNA – Ácido desoxirribonucleico

FSH – Hormona folículo-estimulante

GnRH - Hormona libertadora de gonadotrofinas

HDL – *High density lipoprotein*

IL- Interleucina

IMC – Índice de massa corporal

IP – Inibidor da Protease

ITRN – Inibidor da transcriptase reversa dos nucleósidos

ITRNN – Inibidor da transcriptase reversa dos não nucleósidos

LDL – Low density lipoprotein

LH – Hormona luteinizante

MAC - *Mycobacterium avium intracellulare*

PCR - *Polymerase Chain Reaction*

PDE-5 – Fosfodiesterase-5

PPAR- γ - Recetor de proliferação ativada do peroxissoma- γ

PSA – Antígeno específico prostático

RNA – Ácido ribonucleico

SHBG - Globulina transportadora de hormonas

SIDA – Síndrome da imunodeficiência humana

SIRI – Síndrome inflamatória de reconstituição imune

TARV – Terapia antirretroviral

TNF- α – Fator de necrose tumoral α

TSH – Hormona tireo-estimulante

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

INTRODUÇÃO

Observou-se, nos últimos anos, uma mudança na história natural da infecção por VIH com a introdução da terapêutica antirretroviral (TARV) - os doentes deixaram de padecer de uma doença invariavelmente letal e passaram a sofrer de uma doença com uma esperança média de vida renovada e maior. Passaram, também, de ter doenças oportunistas, asquais variam de acordo com o estadio da doença e que vão até às neoplasias definidoras do estado mais avançado da doença, a SIDA, para passarem a ter as comorbilidades habituais do envelhecimento como preço do aumento do tempo de vida.**(1)** Assim, na era pré-TARV, doenças como a disfunção sexual eram relegadas para segundo plano pois outras patologias que atingiam o doente teriam prioridade de tratamento sob pena deste poder morrer se tal não sucedesse.**(2)** Na era pós-TARV aquelas doenças passaram a ser uma grande preocupação porque o doente sente-se bem e é suficiente para aproveitar a sua vida social e sexual como qualquer indivíduo sem VIH.**(3)**

A disfunção sexual é um conceito abrangente que inclui uma possível alteração em vários domínios da função sexual como a função erétil, o desejo sexual, o orgasmo e a satisfação sexual.**(4)**

Apesar desta patologia ser bastante comum no homem,**(5)** revelou-se ainda mais prevalente no doente com VIH quando comparado com indivíduos VIH negativos da mesma faixa etária, **(6, 7)** sendo a diferença particularmente relevante naqueles abaixo dos 40 anos**(8)** ao contrário do que acontece na população geral em que é uma doença dos indivíduos mais velhos com fatores de risco cardiovasculares.**(9)**

A alteração da função sexual, antes do aparecimento dos antirretrovirais, tinha a sua causa atribuída à própria infecção por VIH e, maioritariamente, a distúrbios endócrinos, nomeadamente o hipogonadismo.**(10)** Com a utilização da terapêutica para a infecção por VIH, o hipogonadismo diminuiu,**(11)** mas aumentaram outros distúrbios, nomeadamente os andrológicos, como é o caso da disfunção erétil em adultos jovens, o que fez com que se propusesse também uma possível associação entre o TARV e a ocorrência de disfunção sexual.**(12)**

Posto que a infecção por VIH é pandémica e perante o aumento de sobrevivência dos homens com VIH, juntamente com a elevada prevalência da disfunção sexual nesta população de doentes comparadamente com a população geral, prevê-se, assim, que seja um tema muito comum na prática clínica e de elevada pertinência. Outro grande motivo de interesse deste tema, é o facto de constituir um problema de saúde pública pois a disfunção sexual no homem com VIH revelou-se um fator de menor adesão à terapêutica antirretroviral e, por outro lado, de maior risco para a transmissão do vírus.**(2, 13)**

OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho será reunir a informação atualmente existente sobre a associação entre a disfunção sexual no homem e a infecção com VIH, ao abordar a epidemiologia, etiologia, fisiopatologia e terapêutica dos principais distúrbios envolvidos na disfunção sexual masculina (dando ênfase ao Hipogonadismo e à Disfunção erétil) e a sua relação com a infecção viral em causa e com o tratamento para ela usado (terapia antirretroviral).

MÉTODOS

Para a realização do presente trabalho foram avaliados vários artigos, encontrados através de pesquisas realizadas na base de dados PubMed, sendo usados como critérios de inclusão palavras-chave de interesse (como disfunção sexual, doente com VIH, hipogonadismo, disfunção erétil, lipodistrofia, depressão, terapia antirretroviral, entre outras), tendo sido considerados artigos que datam desde o ano de 2005 a 2016, salvaguardando, contudo, a referência a artigos mais antigos quando a sua relevância científica o justificou.

1.NOTA INTRODUTÓRIA SOBRE A DISFUNÇÃO SEXUAL

O termo “Disfunção Sexual” é um conceito abrangente que, no caso do homem, inclui uma alteração em vários domínios da função sexual como a função erétil, a função ejaculatória, o desejo sexual, o orgasmo e a satisfação sexual.(4)

No último consenso resultante da *Fourth International Consultation on Sexual Medicine* (2015), foram classificadas as várias alterações da função sexual masculina utilizando os sistemas de classificação mais amplamente aceites e usados internacionalmente: os propostos pela International Classification of Diseases, 10th Edition (ICD-10) da World Health Organization e pela Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (fourth edition with text revision or fifth edition; DSM-IV-TR and DSM-5) da American Psychiatric Association, tendo sido apresentadas algumas novas definições desenvolvidas ao longo deste mesmo consenso, as quais foram estabelecidas por serem as que mais se aproximam das evidências científicas atuais ou da opinião de especialistas na área(4), tornando-se assim as mais atualizadas até ao momento. Estas são as classificações que deverão ser usadas para as alterações da função sexual no homem, segundo o consenso referido: Perturbação do Desejo Sexual Hipotativo Masculino (como alteração do desejo e interesse sexual), Disfunção Erétil (DE) (como alteração da função erétil), Ejaculação Prematura (EP), Ejaculação Retardada, Ejaculação Anedónica, Ejaculação Dolorosa, Diagnóstico Provisório de Restless Genital Syndrome e Anejaculação (como alterações da função ejaculatória) e, por fim, Orgasmo Hipodónico, Orgasmo Doloroso e Síndrome de Mal-estar Pós-Orgásmico (como alterações da função orgásmica).(4)

A clarificação e atualização na classificação e definição destes conceitos, como ocorreu neste consenso, percebe-se de extrema importância, para que sejam adotados com o mesmo sentido por todos os médicos na prática clínica, facilitando não só o diagnóstico mas também a comunicação da informação uns com os outros, assim como para com os doentes e, ainda, para os sistemas de saúde em geral.(4)

Sabe-se hoje que as disfunções sexuais são alterações extremamente comuns e prevalentes no homem, em todo o mundo. Contudo, a literatura existente acerca da incidência e prevalência das diversas disfunções sexuais masculinas é limitada, sendo que grande parte dessa informação disponível aborda em específico a Disfunção Erétil, e mais recentemente também a Ejaculação Prematura.(5) A juntar a esse facto, a informação encontrada geralmente é muito díspar e variada, o que pode ser explicado pelos diferentes modelos de estudo usados, pelos diferentes instrumentos de

determinação da existência de disfunção sexual usados nos estudos, pela população a partir da qual a amostra é extraída, assim como pela idade, história médica e fatores socioeconômicos e culturais dos participantes,(5)tornando,portanto,difícil a comparação de resultados de estudos.

Quanto à prevalência, pode-se concluir que a das perturbações do interesse e desejo sexual estará entre os 15% e os 25%,(5) variações essas que dependem da idade e da localização geográfica dos participantes dos estudos realizados, sendo de ressaltar que após os 60 anos de idade há um grande aumento da prevalência destas disfunções(14).

No caso da Disfunção Erétil (a alteração da função sexual mais estudada) também há uma grande variação da prevalência consoante a idade: na faixa etária abaixo dos 40 anos é de 1 a 10%, dos 40 aos 49 anos é de 2 a 15%, dos 50 aos 59 anos observam-se as maiores variações nas taxas de prevalência com uma descida média a situar-se entre as taxas da faixa dos 40 anos e os dos 60anos, dos 60 aos 69 anos as taxas ficam entre os 20 e os 40% e, por fim, dos 70 aos 80 anos a prevalência vai dos 50 aos 100%.(5)Já a incidência também varia consoante os estudos entre 4 a 66 casos por 1,000 homens por ano.(5)Tanto a prevalência como a incidência se associam à idade, sendo que todos os estudos com estratificação por idade demonstraram um aumento das mesmas taxas com a idade.(5)

No que toca às disfunções de ejaculação, a prevalência de Ejaculação Prematura, segundo um estudo dos Estados Unidos da América (15),varia entre 8 a 30% para todos os grupos etários, excluindo a faixa etária entre os 50 e os 59 anos em que se situa nos 55%. Contudo noutro estudo feito em Londres a mesma disfunção apresentava uma prevalência média de 3.7% nos homens entre os 18 e os 75 anos.(16) Estudos mais recentes foram realizados em países da Ásia e América do Sul, tendo demonstrado maiores taxas de prevalência nesses locais(5). McMahon et al(17)concluiu no seu estudo algo importante: a maioria das disfunções sexuais aumenta com a idade à exceção da Ejaculação Prematura. Já a Ejaculação Retardada, apesar de poucos investigadores se terem debruçado no seu estudo tem uma prevalência entre 1 e 10%, embora se especule que possa ser muito maior nos homens mais velhos, muitos deles já sem actividade sexual.(5)

A prevalência das disfunções orgásmicas édifícil de aceder, pois muitas vezes o homem não distingue orgasmo de ejaculação. Nicolosi et al(18), no seu estudo à escala mundial,reportou uma prevalência entre 5 e 8% para todas as áreas do globo à exceção do Este e Sudeste da Ásia, onde a prevalência era superior (entre 10 a 15%). Contudo, há vários outros estudos com taxas mais elevadas ou mais baixas que as apresentadas.(5)

Por último, a Dispareunia, embora pouco estudada no homem, foi reportada num estudo de Nickel et al(19) com uma prevalência à escala global de 16.8%.

Vários são também os fatores que aumentam a probabilidade de o homem apresentar Disfunção Sexual: são os chamados fatores de risco, que podem ser biológicos, psicológicos e socioculturais,

podendo dizer-se assim que este conjunto de patologias segue um modelo biopsicossocial. **(20)** Uma vez mais é a Disfunção Erétil e a Ejaculação Prematura que mais estudos têm sobre este tema. **(21)**

Dentro dos Fatores Biológicos temos a Idade, a Diabetes Mellitus, a Obesidade e Síndrome Metabólica, as Doenças Cardiovasculares e Hipertensão Arterial, ser fumador, doenças do trato urinário (como a insuficiência renal crónica) e sintomas do trato urinário baixo, fatores hormonais e endócrinos (como o hipogonadismo e hiperprolactinemia), doenças neurológicas (como a epilepsia, a esclerose múltipla ou a lesão da espinal medula), cirurgias (como a radioterapia pélvica e a prostatectomia radical) e traumas. Nos fatores psicológicos e psiquiátricos estão incluídas, por exemplo, a depressão e ansiedade, a síndrome pós-traumática e o uso de medicação ou drogas recreacionais. Por fim, nos fatores socioculturais inserem-se, por exemplo, as experiências na infância precoce, o estado civil ou até mesmo o desemprego. **(21)**

2.DISFUNÇÃO SEXUAL NO HOMEM COM VIH

A infeção por VIH foi descrita pela primeira vez em 1981 **(22)** sobre a forma de síndrome da imunodeficiência humana (SIDA) sendo que o retrovírus causal só depois foi isolado em 1983, e denominado de HIV-1, **(23, 24)** tendo sido descoberta uma segunda estirpe em 1986, o HIV-2. **(25)**

O vírus é transmitido por via sexual, por contacto com sangue ou seus derivados contaminados e também por via vertical. **(26)** A doença apresenta-se com uma história natural caracterizada por várias fases (primeiro a fase aguda, de seguida um período de latência e finalmente uma fase avançada cujos sinais e sintomas característicos constituem o que se define por SIDA) dentro das quais se insere uma grande variedade de manifestações clínicas como infeções oportunistas por vários microrganismos que raramente causam doenças em indivíduos imunocompetentes e, ainda, por fim, na fase de SIDA, por doenças malignas de etiologia viral. **(27)**

No final de 2015 existiam cerca de 36.7 milhões de pessoas infetadas pelo VIH em todo o mundo (70% na África subsariana) **(27)**, tendo-se tornado uma pandemia, e passando a constituir um problema de saúde pública.

Antes do aparecimento da TARV, esta epidemia contava com uma taxa de mortalidade em ascensão. Contudo, em meados de 1990, a introdução da TARV veio diminuir a mortalidade **(28)** (estimada, em 2015, em 1.1 milhões de pessoas, isto é, 26% inferior a 2010 e 45% menor que em 2005 **(29)**) e expandir a sobrevivência **(30, 31)** destes doentes para cerca de mais de 20 anos de tempo de vida, passando de uma doença invariavelmente fatal para uma doença

crónica**(30)**, abandonando as infeções oportunistas e tumores malignos e “abraçando” as doenças crónicas típicas do envelhecimento.**(1)**

Esta terapia antirretroviral não é mais do que uma combinação de diferentes fármacos antirretrovirais de várias classes: os Inibidores da transcriptase reversa (nucleósidos [ITRN] e não nucleósidos [ITRNN]), os inibidores da integrase, inibidores de fusão e inibidores da protease (IP). Geralmente o esquema “clássico” de TARV inclui três fármacos: dois inibidores da transcriptase reversa nucleósidos associados a um inibidor da transcriptase reversa não nucleósido ou a um inibidor da protease ou a um inibidor da integrase.**(32)** Esse esquema, segundo as linhas de orientação atuais, embora recomendado a todos os indivíduos infetados com VIH independentemente da contagem de células T CD4+, deve ser iniciado com maior urgência nos seguintes: em doentes sintomáticos com doença grave ou avançada com manifestações definidoras de SIDA e em doentes com uma contagem de células T CD4+ inferior a 350 células/mm³ e em doentes que, independentemente da contagem de células T CD4+, tenham tuberculose ativa, estejam co-infetados com vírus da hepatite B com evidência de doença hepática crónica severa, indivíduos com parceiros sexuais serodiscordantes para evitar a transmissão viral e, ainda, em grávidas ou mulheres a amamentar.**(33)**

Porém, apesar de altamente eficaz, este tratamento apresenta duas problemáticas importantes: os seus efeitos adversos (incluindo náuseas, diarreia, rash, nefrotoxicidade, dislipidemia, insulino-resistência, hipertensão, risco aumentado de enfarte agudo do miocárdio, hiperbilirrubinemia, síndrome de hipersensibilidade, toxicidade do sistema nervoso central e lipoatrofia) e a necessidade do seu cumprimento até ao fim da vida (em alguns países africanos cerca de 40 a 50% dos doentes abandonam o tratamento após 5 anos).**(30)**

Estes doentes infetados pelo VIH apresentam, portanto, uma afetação de vários órgãos e sistemas, consoante o estadio da doença e utilização ou não de TARV.**(31)** Como resultado dessa afetação sistémica surge, entre outros distúrbios, a Disfunção Sexual.

Na chamada era pré-TARV, o doente infetado pelo VIH sofria comumente de alterações da função sexual quando padecia de doença em estadio avançado**(10, 34)**, sendo que as principais causas eram também elas próprias vulgares nestes doentes: o próprio estadio avançado da doença e a disfunção do eixo gonadotrófico, nomeadamente o Hipogonadismo.**(10, 35)** Apesar disso, outros fatores eram também causadores de disfunção sexual nestes indivíduos, como causas neurológicas e até psiquiátricas.**(36)**

Contudo, após a introdução do TARV, apesar da diminuição dos casos de doença avançada e de hipogonadismo**(12)** (assim como de muitas outras melhorias na qualidade de vida destes doentes), começaram a surgir disfunções sexuais em doentes assintomáticos e em boas condições clínicas, o que não seria de esperar que acontecesse. **(37)**

Assim, ocorreram as primeiras suspeitas de que os TARV poderiam ser um agente causal da disfunção sexual no homem com VIH, seguindo-se vários estudos para determinar uma associação causal entre ambos, embora, até hoje, essa relação de causalidade permaneça incerta.

Mas serão os fármacos antirretrovirais os únicos responsáveis pela disfunção sexual do homem com VIH na era pós-TARV? Provavelmente não, pois já na era pré-TARV outros fatores, que não o estadio da doença e o hipogonadismo, eram apontados como potenciais responsáveis por ela, e juntando isto ao aumento da esperança média de vida do doente com VIH oferecido pelos TARV e, portanto, ao aumento das comorbilidades próprias do envelhecimento e que são responsáveis pela disfunção sexual no indivíduo sem VIH, como a idade, podemos dizer que estaremos provavelmente perante uma patologia de etiologia multifatorial.

Muitos são os estudos que se dedicam a abordar a etiologia desta doença no infetado com VIH, tendo concluído que, na era pós-TARV, os múltiplos fatores que estão envolvidos na disfunção sexual do homem na população geral também se aplicarão ao homem com VIH, juntamente com a provável influência das características próprias da doença VIH ou do seu tratamento, que influenciarão com impacto relativo ou absoluto alguns dos outros. **(37)**

Para facilitar, os fatores etiológicos da disfunção sexual no homem com VIH podem ser de diferentes tipos: estruturais (como a idade e IMC), a própria infeção por VIH, psicológicas, endocrinológicas, farmacológicas (como os TARV), drogas recreacionais ou substâncias psicotrópicas (como o álcool), sociais (como a escolaridade), orientação sexual, envelhecimento, neurológicas, cardiovasculares e comorbilidades não associadas à infeção por VIH (como a doença hepática). **(12, 37, 38)**

A prevalência da disfunção sexual no homem com VIH é elevada, sendo que estudos na era pós-TARV chegaram a valores elevados de Disfunção Erétil (9-74%), Distúrbios Ejaculatórios (36-42%) e Diminuição da Líbido (24-73%), variando consoante a cultura dos participantes e método usado no estudo para a sua determinação. **(37)** Noutro estudo realizado em homens homossexuais e bissexuais VIH positivos, foi também reportada uma elevada prevalência de disfunção sexual, com elevada diminuição da líbido (89%), disfunção erétil (68%), perturbações orgásmicas (68%) e distúrbios ejaculatórios (59%). **(39)** Para além disto, foi verificado que a disfunção sexual no homem com VIH era ainda mais elevada que no homem sem VIH, quando comparados por faixa etária, especialmente nas faixas etárias mais jovens **(6, 7)** (menos de 40 anos) **(8)**.

Tendo então em conta que a infeção por VIH é uma pandemia, que os doentes com VIH têm atualmente uma maior esperança média de vida e que a disfunção sexual é muito prevalente nos mesmos, esta temática da disfunção sexual no homem com VIH torna-se de extrema pertinência pois é muito comum na prática clínica, assim como afeta grandemente a saúde sexual do homem e esta tem um impacto significativo na saúde física e mental e, portanto, na qualidade de vida de todos os indivíduos. **(40)**

Vários estudos demonstraram que a existência de disfunção sexual constitui um factor de risco de não adesão à TARV e de maior risco de transmissão do vírus por práticas sexuais não seguras. Esta não adesão ao tratamento e a práticas de relações sexuais não protegidas levam, por sua vez, com que haja transmissão da doença sob a forma de estirpes virais resistentes aos fármacos, a secreções seminais e cervicais com maior concentração de RNA viral e ao uso inapropriado, sem recomendação médica, de fármacos como os inibidores da fosfodiesterase-5 (PDE-5) de modo a recuperar a função sexual normal com elevado risco de interações medicamentosas prejudiciais com os TARV.(2, 13) Assim, estamos, também, perante um problema de Saúde Pública.

Uma forte razão pela qual os doentes não aderem ao tratamento (tratamento este que para que seja eficaz deve ter uma adesão superior a 95%, isto é, muito elevada e quase “perfeita”) é a dos efeitos adversos da terapêutica, nomeadamente a disfunção sexual, entre outros (como os distúrbios gastrointestinais e a lipodistrofia),(41, 42) o que reforça também a suspeita de que os TARV poderão estar envolvidos como causa das alterações sexuais (para além do que já foi acima referido).

Muitos estudos têm reportado que os assuntos relacionados com a Medicina Sexual têm sido tabu tanto para doentes como para os seus médicos, especialmente aquando do contexto do VIH, logo algumas questões não são abordadas ao longo da consulta.(8) De um lado surge o doente, sistematicamente exposto a mensagens de promoção da saúde sexual e que muitas vezes está relutante em fazer questões sobre as suas manifestações de disfunção sexual de modo a melhorar esta alteração. Do outro lado está o médico que frequentemente não questiona a história sexual do doente, perdendo a investigação da mesma até que se apresente de forma grave.(38) É, então, dever do médico investigar e tratar estas alterações nestes doentes, com uma correta e completa história sexual, e exame físico adequado.

3.PRINCIPAIS DISTÚRBIOS ASSOCIADOS À DISFUNÇÃO SEXUAL NO HOMEM COM VIH

3.1.HIPOGONADISMO

O Hipogonadismo é definido por baixos níveis de testosterona associado a manifestações clínicas incluindo disfunção sexual, perda ponderal, perda da massa muscular, fadiga, humor deprimido e anemia. (43)

Esta disfunção endócrina começou a surgir na literatura na década de 1980 com uma forte associação com a SIDA e síndrome comsumptiva no doente com VIH, sendo que nesta altura que antecedia o uso dos TARV, era já uma alteração muito comum nesta população e uma das principais causas de disfunção sexual nestes doentes.**(10, 35)** Também outros distúrbios endócrinos como o hipotireoidismo, a insuficiência adrenal, o hipercortisolismo, a dislipidemia e a diabetes mellitus eram comuns nestes indivíduos,**(44, 45)** embora dentre elas o hipogonadismo fosse a mais prevalente, tendo chegado na era pré-TARV a uma prevalência superior a 50%. **(10, 45)**

Após a chegada dos TARV a sua ocorrência diminuiu significativamente, embora permaneça bastante mais elevada comparativamente com os indivíduos VIH negativos, quando comparados por idade, sendo que, segundo um estudo nos Estados Unidos da América, teria atualmente uma prevalência de 20 a 25% na população com VIH.**(46)**

A etiologia do hipogonadismo, nesta população, continua incerta mas supõe-se multifatorial.**(11)** As causas propostas a nível geral têm sido a duração da doença, a contagem de células T CD4+, a desnutrição, a elevação de citocinas pró-inflamatórias, as infeções oportunistas e neoplasias associadas ao VIH, a própria infeção VIH (pelos efeitos citopáticos diretos do vírus), e medicação gonadotóxica, incluindo a TARV.**(10, 44, 47)** Já a orientação sexual e fatores de risco associados ao VIH aparentemente não estarão relacionados com a ocorrência de hipogonadismo. **(48)**

Contudo, essas causas têm mudado com o curso da epidemia do VIH ao longo dos tempos.

Previamente aos TARV, seria provocado, mais provavelmente, pela baixa contagem de células T CD4+ (inferior a 350 células/mm³) e pela perda ponderal da síndrome comsumptiva. **(10)**

De facto, a nível histopatológico, foram detetadas nessa época, em autópsia, várias alterações testiculares: redução da espermatogénese, perda de células de Leydig, espessamento e atrofia da membrana basal dos túbulos seminíferos, fibrose peritubular, infiltrado intersticial e infeção direta pelo HIV em 30% ou mais das células testiculares.**(49-51)** Também a expressão de proteínas do vírus da imunodeficiência humana foi detetada em linfócitos dos túbulos seminíferos e interstício testicular, e quando usada a técnica de PCR foi notada a presença de DNA viral nas espermatogónias. **(52)**

Os estudos demonstraram que os estadios precoces da infeção por VIH estavam associados a níveis elevados ou normais de testosterona total e livre**(53-55)**, observando-se uma resposta exagerada da hormona luteinizante (LH) à hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH), sugerindo um distúrbio central ou hipogonadismo primário (que é o tipo de hipogonadismo menos frequente – apenas 25% dos casos **(49)**).**(53, 56)** De facto, é possível haver hipogonadismo mesmo com níveis normais de testosterona total, por meio do aumento da concentração de globulina transportadora de hormonas sexuais (SHBG).**(31)** Nos estadios mais avançados havia uma redução da testosterona livre e total (redução essa que era tempo-dependente)**(53-55)**, podendo estar na sua origem um hipogonadismo primário ou secundário**(57)** (este último é o tipo de hipogonadismo mais frequente e está associado a redução da libertação de LH e FSH (hormona foliculo- estimulante)**(58)**).

Mas para além desta diminuição da produção de testosterona pelas células de Leydig, havia também um desvio na produção de androgénios para uma secreção de cortisol pelas glândulas adrenais.(54, 57)As infecções oportunistas (como as infecções por *Toxoplasma gondii*, *Citomegalovirus*, *Mycobacterium avium intracellulare* (MAC), *Cryptococcus neoformans* e *Histoplasma capsulatum*), muito comuns antes da TARV, foram também responsabilizadas por situações de hipogonadismo primário (testicular) e/ou secundário (hipotalâmico/hipofisário)(49, 59). Foi ainda reportado que até 25% dos doentes com tuberculose miliar podem ter acometimento testicular(49). As doenças malignas definidoras de SIDA, como o sarcoma de Kaposi e o linfoma, também estarão implicadas como fatores etiológicos. (10, 47)Já a própria infeção por VIH, no sentido de uma interferência direta com o funcionamento das células de Leydig, também tem sido proposta como causa.(52, 60, 61) Porém, estudos recentes sugerem que a estirpe VIH-1 não infeta células de Leydig humanas.(62)As restantes alterações no tecido testicular que já foram encontradas, como a hialinização dos túbulos seminíferos e a fibrose intersticial contribuirão para diminuir os níveis de testosterona, embora as explicações para as mesmas permaneçam incertas. (47)(49, 63)

Quanto à desnutrição também causa redução da testosterona por interferir com o funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-testicular, o que gerará um problema cíclico, pois o hipogonadismo levará ele próprio mais perda ponderal.(54, 64) Também as citocinas parecem exercer um efeito importante sobre este eixo. A interleucina -1 reduz a esteroidogénese testicular e a libertação de gonadotrofinas, assim como a sua actividade periférica. Para além da IL-1, outras citocinas poderão contribuir para a diminuição da testosterona.(44, 65)

Posteriormente à introdução dos TARV, a contagem de células T CD4+, o estadió da doença e a síndrome comsumptiva, deixaram de ser consideradas como fatores causais de hipogonadismo. Atualmente, as principais causas apontadas são: os efeitos do envelhecimento, o índice de massa corporal (IMC), a medicação e as doenças não relacionadas ao VIH.(11) Outros fatores como drogas ilícitas (por exemplo, a marijuana(66)), os esteróides anabólicos e o álcool também inibem a função gonadal.(66, 67)

Quanto à medicação, podemos destacar os próprios TARV como potenciais causadores desta patologia. Alguns estudos têm associado os IP ao aumento da testosterona (68), sugerindo que essa alteração se manifeste por influência no seu metabolismo.(69)Pelo contrário, a lipodistrofia que também se associa aosIP tende a baixar os níveis de testosterona pela sua conversão periférica a estradiol, no tecido gordo.(70)

As doenças não associadas ao VIH, como a doença hepática (por exemplo, por infeção pelo vírus da hepatite C(71)), e o aumento do IMC (como na obesidade central), que são cada vez mais comuns, também poderão ser responsáveis pelo aumento de estradiol no homem.(70, 72, 73)Importa referir, contudo, que o papel do estradiol na disfunção sexual do indivíduo com VIH ainda não está esclarecido.(12)

Apesar de tudo isto, a etiologia do hipogonadismo nesta população, submetida a TARV, continua em debate e estudo.

3.2. DISFUNÇÃO ERÉTIL

A Disfunção Erétil é definida como uma incapacidade permanente ou recorrente de alcançar e/ou manter uma ereção peniana suficiente à satisfação sexual.(4)

A sua prevalência, superior ao Hipogonadismo(11), varia entre 9 e 74% nos homens VIH positivos a realizar TARV(9, 74)(sendo que era superior a 50% na era pré-TARV, e revelando-se mais comum no doente com SIDA (75)). Destes, 40 a 50% têm uma disfunção sexual ligeira.(9, 76) A variação na prevalência deve-se às diferentes características demográficas, económicas e culturais dos participantes estudados, assim como do tamanho da amostra e dos métodos usados nos estudos. Esta prevalência é superior, mais uma vez, à dos homens VIH negativos quando comparados por idade(74, 76, 77), especialmente naqueles com menos de 40 anos (45% dos casos)(76).

A disfunção aumenta com a idade, e tendo em conta o aumento da esperança de vida dos homens VIH positivos e o aumento da prevalência dessa infeção nos indivíduos com mais de 50 anos, a sua prevalência tenderá a aumentar. (78, 79)

Vários são os fatores etiológicos que estão na sua base e, tal como no hipogonadismo, a contagem de células T CD4+ e o estadio da infeção por VIH já não parecem ser causais como acontecia na era pré-TARV. (38, 80) O hipogonadismo pode causar disfunção erétil, embora mais de 95% dos casos não se devam a este fator endocrinológico mas sim a fatores psicológicos, neurológicos, vasculares ou medicamentosos. (11)

Dentro dos fatores psicológicos ou psiquiátricos, estão incluídos a depressão, distúrbios da ansiedade e stress pós-traumático, mas não só.(11, 81, 82) Os efeitos psicológicos de ser VIH positivo também têm um papel importante nas alterações da função erétil(75), pela estigmatização da doença que leva a uma baixa auto-estima(83), sendo que, segundo um estudo, 89% dos doentes experienciaram disfunção erétil após o diagnóstico de infeção por VIH.(34) E não só o ser infetado está associado, como também o medo de transmitir essa infeção ao(à) parceiro(a) sexual.(7)

Outros fatores endocrinológicos, para além do hipogonadismo, como a diabetes mellitus e a dislipidemia (nomeadamente a elevação do colesterol total e diminuição do HDL(84)), assim como outros fatores como o álcool e o tabaco, tantas vezes presentes no doente com VIH, também estão associados à disfunção erétil. (85, 86)

Nos fatores medicamentosos são sugeridos variados tipos de fármacos potencialmente envolvidos. Mais uma vez, são propostos os TARV, embora seja um assunto controverso: há estudos que reportam que estes fármacos, por si só, não contribuem para a disfunção erétil(68, 80), ao passo que outros mostram um aumento desta disfunção depois de iniciar o TARV(39, 87). Dentro da questão de os TARV poderem causar esta patologia, é ainda bastante discutido se terão um efeito direto ou indireto negativo na alteração da função erétil. A sua potencial ação indireta inclui efeitos adversos metabólicos, hormonais e corporais, como aumento do peso, dislipidemia, hiperglicemia, aumento da insulina, diminuição dos níveis de testosterona. Ora, todos estes componentes promovem a disfunção endotelial e alterações corporais estéticas.(8)

Também é posta a questão se haverá algum tipo de antirretroviral que tenha mais efeitos adversos que outros, embora ainda não hajam certezas.

Frequentemente os IP são apontados como principais causas de disfunção erétil, estando vários mecanismos propostos para tal: afetação do metabolismo hepático e consequente elevação dos níveis de estradiol,(88) interferência na ligação das hormonas esteroides aos seus recetores ou bloqueio dos recetores de androgéneos(89, 90) e a produção dos tais efeitos adversos como a diabetes mellitus, obesidade central ou dislipidemia (havendo até informação na literatura que fala numa possível predisposição genética que aumenta a probabilidade de dislipidemia perante a toma de TARV)(91, 92)que são fatores de risco da disfunção sexual na população geral(38). Contudo, embora estes efeitos laterais dos IP possam explicar a disfunção erétil nos utilizadores de longo prazo do fármaco, não explicam os casos de início abrupto após o início do mesmo (embora para estes últimos ainda não esteja esclarecido se são realmente efeitos adversos da terapêutica ou apenas uma questão psicogénica associada ao início da medicação). (38)

Também já foram reportados outros efeitos secundários que poderão ter implicações na função erétil, como a neuropatia secundária causada pelos ITRN (como a zidovudina). (93, 94)

Perante a possibilidade de os TARV serem um fator etiológico, foram realizados estudos em que se modificou o esquema terapêutico com melhorias da função sexual, o que poderá indicar que alguns fármacos estarão menos implicados nesta função que outros.(38, 80)Noutros estudos foi reportado não haver diferença alguma entre o uso de diferentes tipos de TARV e alterações da função erétil, mas sim haver uma associação entre a duração da doença e do tratamento com TARV com essas alterações(95). Alguns estudos indicam que os responsáveis seriam os IP(38, 80, 96)(especialmente o Ritonavir e o Indinavir(38)), particularmente nos doentes com mais de 40 anos(36), não se tendo verificado o mesmo para os inibidores da transcriptase reversa; enquanto noutros estudos não se atribui a causa a um tipo de fármaco específico.(36)Contudo, o modo como a duração da terapêutica se associa à disfunção erétil é difícil de distinguir do modo como a própria infeção por VIH se associa à mesma disfunção. (8)

Para além da TARV, a medicação utilizada para tratar patologias crónicas como os anti-depressivos, as estatinas e os anti-hipertensores, também é apontada como causa de disfunção erétil.**(97)**No entanto, é contestado tentar provar associações causais quando as patologias crónicas, como a depressão, poderão estar a exercer influência no resultado**(98)**,sendo que um estudo demonstrou que quando ajustado para as comorbilidades e comportamentos, estas associações entre medicação e disfunção erétil desapareciam.**(99)**

Também a lipodistrofia associada ao VIH,que constitui uma síndrome de redistribuição do tecido adiposo corporal bastante comum e cuja etiologia poderá também estar associada ao TARV, constituirá um fator de risco para a disfunção erétilsegundo alguns mecanismos propostos: um semelhante aos dos fatores de risco cardiovasculares clássicos pela acumulação de gordura e consequentes alterações metabólicas;**(8)**um mecanismo psicológico associado à mudança da percepção da imagem corporal do próprio indivíduo com dismorfofobia**(83)**; eoutro mecanismo será o aumento de fibroblastos e macrófagos nas áreas lipoatróficas que converterão a testosterona a estrogénio por aromatização intracelular, processo este favorecido pela elevação,comum em muitos doentes com lipodistrofia, do TNF- α , IL-6 e hidrocorticoesteroides.**(73)**

Outros fatores externos, como o uso obrigatório de preservativo nestes doentes com VIH pode transformar a disfunção erétil ligeira em algo clinicamente mais relevante durante o sexo com penetração devido à perda de sensibilidade peniana, o que contribuirá para uma pior ereção**(100)**.Um menor grau de escolaridade também se associa a maior risco de ter difunção erétil**(101)**. Já o uso de drogas ilícitas (particularmente intravenosas) e o abuso de álcool **(102)**podem desencadear esta patologia se forem frequentes, o que é comum nesta população.**(102, 103)**

A preferência sexual, em alguns estudos, parece não se associar à disfunção erétil**(104)**, enquanto quenoutros esta componente, juntamente com o tipo de atividade sexual praticada, estarão relacionados (o que explicaria a prevalência mais elevada nos homens que têm relações sexuais com homens pois a penetração anal requer uma maior rigidez peniana que a vaginal). **(105)**

A idade, um fator de risco clássico para a disfunção erétil na população geral, também contribui para aumentar esta alteração na população com VIH.**(76, 95)**Porém, os fatores de risco clássicos para esta disfunção na população VIH negativa assumem nos VIH positivos um menor impacto, provavelmente devido a coexistência de fatores específicos relacionados com a própria infeção e fortemente relacionados com a disfunção erétil, e que serão capazes de mascarar essa associação dos fatores ditos clássicos nos vários estudos.**(8)(9, 95)**

Desta forma, estudos concluem que muitos dos comuns fatores de risco de disfunção erétil no homem sem VIH, como a disfunção endotelial, a síndrome metabólica e a obesidade não são, ou são apenas marginalmente, causais da mesma difunção no homem com VIH, enquanto outros já referem que esses fatores são de grande importância também no homem com VIH,**(9)** e que, por exemplo, o índice de massa corporal elevado tenha sido associado à disfunção erétil. **(95)**

Há autores que consideram até que a elevada prevalência de disfunção erétil no homem com VIH em idade jovem, tendo em conta que esta disfunção é comum no homem mais velho com fatores de risco cardiovasculares na população geral, poderá corresponder a um processo de envelhecimento prematuro provocado pela própria infeção e pela sua terapêutica, sendo os fatores de risco específicos da infeção por VIH mais relevantes na idade jovem, ao passo que os fatores de risco ditos “clássicos” e a aterosclerose subclínica serão mais impactantes no indivíduo mais velho.

(9)

É de realçar que muitas vezes as causas psicológicas se desenvolvem mesmo quando é uma causa orgânica a precipitar a disfunção erétil, devido a um desconforto psíquico associado à doença orgânica,**(82)** surgindo um medo de falhar novamente na próxima relação sexual**(106)**, o que poderá piorar e prolongar a disfunção erétil, criando-se um ciclo vicioso e uma sobreposição da causa primária com a psicológica. Portanto, nos doentes com patologias crónicas, a disfunção da ereção pode estar relacionada com essas doenças mas será agravada pela sua subsequente condição psicológica, e mais ainda no caso de doenças crónicas estigmatizantes como a infeção por VIH, em que a componente psíquica está exacerbada. **(9, 76)**

3.3. GINECOMASTIA

A ginecomastia no homem com VIH pode ter várias causas: baixos níveis de testosterona e/ou aumento dos níveis de estrogénio, doenças hepáticas, abuso de álcool e de drogas e medicação como hormonas esteroides.**(47)** Estudos recentes revelaram também uma possível associação com os IP ou com a estavudina,**(107)** embora os mecanismos in vivo sejam desconhecidos**(108)**, existindo resultados díspares com a tentativa de suspensão do fármaco para reversão do processo.**(109)(47)**

3.4. HIPERPROLACTINEMIAE GALACTORREIA

A hiperprolactinemia tem sido observada em 21% dos homens com infeção por VIH estável, tendo uma das maiores séries publicadas sobre esta questão encontrado uma relação causal com o uso de opióides, sugerindo também um provável papel do aumento da contagem de células T CD4+ (embora não tenha sido conclusivo a este respeito). Não foi encontrada relação com a alteração da gordura corporal nem a ginecomastia.**(110)**

No homem com VIH este distúrbio pode estar associado à disfunção sexual poiso aumento da bioatividade da prolactina, pela redução do tónus dopaminérgico nesses doentes,irá diminuir a

libertação de outras gonadotrofinas.(111) A hiperprolactinemia poderá ter então uma relação indireta com o aparecimento de hipogonadismo central, mas esta associação não se mostrou muito forte e o mecanismo está por estabelecer pois não houve resposta à inibição das gonadotrofinas.(112) Apesar destas alterações terem sido frequentemente reportadas, nem todos os autores encontraram relação entre a presença de hiperprolactinemia e de disfunção sexual.(96)

Já a hiperprolactinemia associada à galactorreia tem sido reportada em doentes medicados com IP, mas os mecanismos explicativos não são conhecidos. Porém tem-se proposto que poderá decorrer como efeito da estimulação direta de secreção da prolactina ou dos efeitos desses fármacos no citocromo P450 hepático, que vão potencializar a ação antagonista dopaminérgica de outros fármacos. (113)

3.5. LIPODISTROFIA

A lipodistrofia é uma síndrome de redistribuição do tecido adiposo corporal(114), muito comum no homem infetado com VIH(115), caracterizada por dislipidemia, redistribuição da gordura do corpo (por exemplo, com perda de tecido adiposo em locais como a face, os braços, pernas e nádegas) e ainda acumulação de gordura corporal (por exemplo, nas regiões abdominal, cervico-dorsal e mamária).(116) Assim, esta síndrome representa um importante distúrbio endócrino-metabólico no indivíduo com VIH.(114)

A sua etiologia, perante a diversidade e heterogeneidade de manifestações clínicas dos doentes, propõe-se multifatorial e inclui fatores comportamentais, medicamentosos, genéticos, endocrinológicos, o próprio estadio da infeção por VIH, a idade aumentada e o sexo feminino.(116)

Dentro dos medicamentosos, mais uma vez, pensa-se que os TARV poderão estar envolvidos como fatores causais, tanto os IP como os ITRN e ITRNN, e não apenas um tipo de antirretrovirais, (117) pensando-se também que certas combinações destes fármacos predisporão mais a esta síndrome que outras.(116) Os mecanismos são incertos mas existem algumas teorias. No caso dos IP estes podem atuar como inibidores de enzimas das células hospedeiras com um local ativo homólogo ao das proteases do VIH; a nível do endotélio vascular e dos hepatócitos poderão atuar como inibidores do complexo LDL-lipoproteína o que desencadeará uma redução de lipoproteínas lípase com afetação do processamento e *clearance* dos triglicerídeos circulantes(118); nos adipócitos poderá interferir nos mecanismos que culminam com redução da diferenciação dos adipócitos e armazenamento de triglicerídeos, aumento da insulino-resistência e apoptose(119). Já no caso dos ITRN e ITRNN, parecem afetar primariamente a DNA polimerase mitocondrial com efeitos tóxicos mitocondriais. Ora, sendo a mitocôndria uma produtora nata de energia, esta toxicidade acarreterá

uma perda de mitocôndrias que vai prejudicar o metabolismo energético para α -oxidação de ácidos gordos que é essencial à função dos adipócitos. Estudos recentes identificaram uma importante implicação dos ITRN, particularmente a estavudina, na depleção de mitocôndrias nas células do sangue periférico,(120)no aumento de lactato no sangue e no desenvolvimento de lipodistrofia.(121)

Deste modo, a lipodistrofia será também um efeito adverso resultante da toxicidade provocada por estes fármacos a longo prazo(122), o que irá pôr em causa a adesão(123)dos doentes a esta terapêutica pelas suas consequências e que levará a uma falta de controlo da progressão da infeção por VIH.

A genética tem uma participação nesta patologia como co-determinante da toxicidade dos TARV, como demonstrou a descoberta de mutações em genes envolvidos na termogénese e lipólise em doentes VIHcom a síndrome lipodistrófica,existindo também certos polimorfismos, em genes que codificam um importante regulador do colesterol e triglicerídeos, que predispõem a uma hiperlipoproteinemia mediada pelos TARV. (116)

Para além destes mecanismos, também os factores endocrinológicos poderão estar envolvidos. (116) O Hipogonadismo é de assinalar como causa de lipodistrofia sendo a testosterona uma condição decisiva para a distribuição de gordura corporal pois a diminuição da testosterona poderá levar ao aumento da sensibilidade dos tecidos aos glicocorticóides, diminuição da atividade do recetor de proliferação ativada do peroxissoma-gama (PPAR-gama), diminuição das adipocitocinas, entre outros ainda não conhecidos, que conjuntamente motivam a acumulação de gordura visceral. Para além disso, estudos têm revelado que há uma relação inversa entre os níveis de insulina basal e a acumulação de gordura visceral e a concentração plasmática de testosterona. (124)Outro aspeto que tem sido observado nestes doentes é a elevação de estrogénio, cujo mecanismo proposto tem sido (como já referido) o aumento de fibroblastos e macrófagos nas áreas lipoatróficas, os quais juntamente com o aumento de TNF- α , IL-6 e hidroxicorticoesteróides presente em muitos doentes com VIH e lipodistrofia, irão converter a testosterona em estrogénio por aromatização intracelular.(73)Também a hiperlactacidémia foi associada, num estudo, com lipoatrofia e com o uso da estavudina.(125)

Esta síndrome está presente em muitos doentes com disfunção sexual, nomeadamente disfunção erétil e diminuição da libido, o que pode ser explicado não só pelos mecanismos acima descritos mas também por mecanismos psicológicos devido à alteração da percepção da imagem corporal com as alterações morfológicas, causando diminuição da auto-estima e confiança.(83)

3.6. DISTÚRBIOS DA EJACULAÇÃO

No que diz respeito a estes distúrbios, a literatura científica é escassa e inconclusiva, estando maioritariamente limitada aos homens que têm relações sexuais com homens. **(8)**

Aparentemente, a Ejaculação prematura é mais prevalente nos homens que mantêm relações com homens, mesmo nos VIH negativos, e pode ser explicado por ansiedade psicológica ou pela ausência de relações sexuais protegidas.**(126)** Também os homens VIH positivos se apresentam, muitas vezes, com estas características psicológicas e comportamentos de risco. Outros fatores que aumentam o risco de ejaculação prematura nos homens com VIH que têm relações sexuais com homens são o baixo nível de escolaridade, não ter uma relação estável nem uma vida sexual satisfatória e ter tido na sua vida um baixo número de parceiros sexuais. **(126, 127)**

Já a Ejaculação Retardada parece ser ainda mais prevalente nos homens que têm sexo com homens que a prematura,**(7)** podendo ser determinada por neuropatia periférica ou pela toma de antidepressivos.**(122)** Este tipo de alteração da ejaculação e a sua relação com a neuropatia periférica pode ser explicada pelas disfunções autonómicas que se observam nos doentes com SIDA, assim como alterações ligeiras das mesmas nos infetados com VIH,**(128)** isto porque a ejaculação está sob controlo autonómico pelos nervos hipogástrico e podendo.**(31)**

Contudo, um estudo realizado nestes indivíduos falhou em encontrar uma associação entre os distúrbios ejaculatórios e a infeção por VIH.**(127)**

3.7. OUTROS DISTÚRBIOS DA FUNÇÃO SEXUAL

Outros tipos de disfunção sexual, tais como a diminuição da libido e da função orgásmica e excitação, são raramente estudados no homem com VIH.**(12)** Contudo, num estudo realizado, cerca de 30 a 40% dos homens que participaram e responderam a um questionário anónimo reportaram diminuição do interesse sexual, sendo que os motivos apresentados foram: medo de transmitir o vírus, depressão e discriminação associadas também à infeção.**(129)** Naturalmente, a infeção por VIH é uma doença com elevado estigma social podendo levar a enorme discriminação e perda de interesse por atividades sociais e sexuais nos infetados**(129)**. Para além desta componente psicológica, a diminuição da libido também se associou ao aumento da idade, etnia e ao uso de TARV.**(36)** No entanto, poucos estudos e, pouco representativos, se debruçaram sobre estes aspectos da TARV e, como tal, esta associação não se poderá considerar conclusiva.**(8)**

Outros fatores como os endocrinológicos mostraram-se pouco influentes, pois a diminuição da libido, nestes doentes, parece ser pouco dependente dos níveis de testosterona circulante e cerca de 65% dos doentes com pouco interesse sexual tinham um valor de testosterona normal**(130)** indicando que existem outros responsáveis pela redução da libido além dos androgéneos**(129)** sendo que esses outros responsáveis foram identificados em 30% desses doentes: fatores psicológicos

como já referido (por exemplo, a ansiedade e depressão), sociais, também já abordados (stress e discriminação) e relacionais (falta de apoio dos(as) parceiros(as) sexuais).(129)

Por último, foi também reportada a associação entre disfunção do interesse sexual e lipodistrofia nos doentes com VIH a tomar antirretrovirais, o que pode ser justificado com o favorecimento da aromatização da testosterona em estrogénio nestas situações em que há alteração da distribuição adiposa.(73)

4.DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DOS PRINCIPAIS DISTÚRBIOS

A avaliação dos doentes com VIH pouco difere da feita à população geral. As diferenças surgem na especial atenção que deve ser dada a alguns aspetos da própria infeção por VIH e do seu tratamento.(37)

Primeiramente, é importante tentar detetar uma possível disfunção sexual nestes doentes, o que muitas vezes não acontece porque, por um lado, os doentes tendem a não dar a conhecer os seus sintomas e sinais e, por outro lado, os médicos não os questionam (37) (um estudo indica que, no caso da disfunção erétil, apenas 11% dos doentes tinha prescrições dirigidas à disfunção erétil, o que, tendo em conta as prevalências presumidas da mesma, leva a concluir que será uma condição sub-diagnosticada).(74)

Para tal, deve ser construída uma boa relação médico-doente e o médico deve ter uma atitude livre de julgamentos, para que o doente se sinta confiante e confortável para falar destes assuntos.(12)

Deve ser realizada uma história clínica que questione não só os aspetos imunológicos e as comorbilidades do doente (tal como previamente referido será de esperar maior grau de disfunção sexual nos doentes com doença mais avançada)(12) mas também que incluam uma abordagem à história sexual do doente, questionando por exemplo sobre a presença ou ausência de ereções noturnas (o que pode sugerir a etiologia da doença, ou seja, se é primariamente psicológica ou orgânica, respetivamente),(37) sobre experiências de repressão sexual (que interferem no normal processo de maturação sexual), história de violência sexual na infância e adolescência e sobre a orientação sexual (que no homem homossexual é um fator contribuinte para a disfunção sexual devido ao processo de aceitação da orientação sexual pelo próprio e pela sociedade).(131) Também é essencial uma boa história medicamentosa, não só porque certos fármacos podem estar

associados a estas disfunções, mas também porqueo doente é, muitas vezes, capaz de identificar o fármaco implicado nos seus sintomas. **(37)**

Para facilitar o diagnóstico, existem ainda questionários validados e standardizados que abordam a performance e grau de satisfação sexual, os quais irão ser falados adiante. **(132)**

Entretanto, poderão ser realizados exames complementares laboratoriais e de imagem, dependendo da situação clínica do doente. **(37)**

No que toca ao tratamento da disfunção sexual no homem com VIH, são usadas intervenções semelhantes aos homens VIH negativos. Se foi diagnosticada uma causa psicogénica a terapêutica inicial deve ser cognitiva ou psicosssexual. Se a etiologia é orgânica a terapêutica deve, quando possível, ser específica para a causa, se esta foi identificada. **(37)**

Quanto à terapêutica antirretroviral para a infeção VIH, uma vez que há estudos que evidenciam a sua associação causal com a disfunção sexual e que todos os tipos de fármacos podem estar relacionados em diferentes graus com esta doença, parece razoável ponderar a alteração do regime de fármacos, se necessário, particularmente se se estabelecer uma relação temporal entre o uso dos antirretrovirais e o desenvolvimento de sintomas, trocando agentes farmacológicos que parecem mais capazes de alterar a função sexual por aqueles que aparentam alterar menos como o nevirapine.**(133)** Esta modificação pode melhorar ou mesmo resolver a disfunção em alguns doentes.**(36)**

4.1. HIPOGONADISMO

Na história clínica os sintomas e sinais que podem fazer suspeitar desta doença são as queixas de disfunção sexual, a fadiga e o humor depressivo.**(11)** Deve também ser questionada a presença de ereções noturnas (um bom indicador do estado da testosterona, praticamente excluindo um hipogonadismo severo)**(134)** e o volume espermático (pois uma redução do mesmo também pode ser indicação de deficiência de testosterona).**(8)** No exame físico pode-se verificar nestes doentes perda ponderal e de massa muscular**(11)**, lipodistrofia**(135)**, sinais de anemia, ginecomastia, atrofia testicular,**(11)** mudanças no crescimento do pêlo (por exemplo, perda de pêlo facial, axilar ou púbico)**(136)**.

Porém o diagnóstico de hipogonadismo requer a documentação de baixos níveis de testosterona. Neste grupo de doentes parece ser mais fidedigno o uso do doseamento de testosterona livre, tal como noutras patologias em que se usa a livre e não a total, pois os homens VIH positivos (assim como noutras patologias como a obesidade) tendem a ter a SHBG (principal proteína à qual se liga a testosterona, sendo que 98 a 99% de toda a testosterona se liga a ela ou à

albumina) elevada, o que poderá dar falsos resultados e subdiagnósticos. Outro pormenor importante é que a testosterona tem uma variação diurna com um pico aproximadamente às 8 horas, pelo que é preferível uma amostra matinal que cubra esse período. **(11)** Já o *cut-off* usado para que o valor seja considerado como baixo tem sido debatido, embora seja comum usar um valor inferior a 300 ng/dL para a testosterona total **(11)** e inferior a 9 pg/mL para a testosterona livre **(137)**.

Apesar de não existirem questionários específicos para detectar o hipogonadismo nesta população, é previsível que possam ser utilizados os que têm sido desenvolvidos para outras populações, nomeadamente no homem em envelhecimento. Ainda assim é requerida uma confirmação laboratorial. **(138)**

Caso seja confirmada a redução da testosterona livre, deve-se prosseguir a investigação médica para determinar se o hipogonadismo é primário ou secundário: será primário se a LH e a FSH estiverem elevadas, e secundário se estas hormonas estiverem com valores normais ou baixos. Nos doentes com hipogonadismo secundário recomenda-se a obtenção dos valores de cortisol, TSH e prolactina, podendo também ser considerada a realização de uma ressonância magnética se o doente apresentar hiperprolactinemia, níveis de gonadotrofinas normais ou baixos, sintomas visuais, cefaleias ou outros sinais de doença hipofisária. Este estudo do doente hipogonádico, se necessário, pode ser feito como apoio de um endocrinologista. **(11)**

Após exclusão de causas reversíveis de hipogonadismo, o tratamento de substituição com testosterona deve ser iniciado, por forma a melhorar a função sexual, como mostram estudos realizados em doentes VIH positivos, **(54)** embora sejam necessários mais estudos de longa duração para confirmar estes resultados. **(11)**

É necessário, porém, atentar que apenas se recomenda esta terapia a doentes com baixos níveis de testosterona livre e manifestações clínicas de hipogonadismo **(59)**, à exceção dos doentes que, embora eugonádicos, têm SIDA e síndrome consumptiva e que podem beneficiar da mesma. **(139)**

Existem algumas formulações com diferentes vias de administração, desde intramuscular a transdérmica e bucal. A testosterona por via oral, embora bem absorvida, tem várias desvantagens: implica que haja um metabolismo de primeira passagem hepática o que leva à sua inativação estando associada a hepatotoxicidade, pelo que geralmente é evitada. **(140)** As injeções intramusculares de testosterona promovem uma libertação muscular lenta da mesma, não promovem hepatotoxicidade e algumas são de baixo custo, embora não mimetizem a variação circadiana da testosterona pois têm um pico suprafisiológico 24 a 48 horas após a administração, seguido de um declínio contínuo das concentrações séricas de testosterona durante 2 a 3 semanas. **(54, 141)** Já os implantes transdérmicos com testosterona são uma alternativa à via intramuscular para aqueles com dificuldades com injeções frequentes e com a vantagem de o princípio ativo ser libertado continuamente acompanhando as variações diurnas fisiológicas da testosterona. **(142)** Foram ainda

criadas formulações em gel para reduzir as reações dermatológicas criadas por outras formulações e aumentar a aceitação do tratamento, tendo um impacto positivo na função sexual, não diferindo em efeito quando comparado com outros tipos de via de administração.**(143)** Por fim, existe outra alternativa, a administração por mucosa bucal, que evita o efeito de primeira passagem hepática, tendo sido considerado mais eficaz que os implantes transdérmicos.**(144)**

Os benefícios associados a este tratamento são vários como a melhoria do humor com redução dos índices de depressão (alguns estudos provaram que a elevação do humor em resposta à testosterona é semelhante à que ocorre com os antidepressivos**(145)**), melhoria da energia,**(64)** do perfil metabólico, da distribuição da gordura corporal (aumentando a massa magra corporal) e da força muscular, redução da perda de massa óssea**(146)** e estimulação da eritropoiese**(11)**. Assim, esta terapêutica não se limita à melhoria da vida sexual mas, também, promove um aumento do bem-estar geral e da qualidade de vida global do doente. **(11)**

Contudo, a segurança desta terapia a longo prazo é desconhecida e doses terapêuticas de testosterona já foram associadas a disfunção hepática, redução do colesterol-HDL e supressão do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal.**(147)**

Este tratamento deve ser monitorizado 1 a 2 meses após o seu início para garantir que é alcançada uma resposta adequada, embora a dose necessária para que cada doente obtenha uma resposta clínica adequada dependa de doente para doente. Se o doente está a ter uma boa resposta ao tratamento, então a dose deve ser mantida, mas se a resposta clínica é subótima então a dose deve ser aumentada. Se, ainda assim, após o ajuste da dose de testosterona, a resposta for insuficiente, deve ser considerada outra forma de substituição de testosterona pois pode dever-se a baixa absorção do fármaco, não sendo aconselhado o uso de doses suprafisiológicas. **(43)**

Também se recomenda a monitorização de patologias que podem ser exacerbadas pela toma de testosterona, porque, apesar de não haver informação que reporte que a testosterona leva ao desenvolvimento de lesões precursoras, sabe-se que pode estimular o crescimento de lesões já existentes, como num cancro da próstata já estabelecido.**(148)** Assim, deve ser feito um exame de rastreio prostático que inclua exame físico e pesquisa dos níveis de PSA (antígeno específico prostático) antes de se iniciar a terapia e todos os 6 a 12 meses após o seu início.**(85, 149)** Os doentes com um diagnóstico de cancro da próstata não tratado não devem realizar esta terapêutica.**(43)**

Para além disto, os níveis de hemoglobina basais e posteriores ao início da substituição com testosterona devem ser analisados, pois esta terapia pode aumentar os níveis de hemoglobina (em 3 a 19% se administração transdérmica e em mais de 44% se intramuscular) pela sua ação nas células progenitoras da medula óssea e na eritropoietina, podendo causar policitemia. **(43, 54)** Contudo, este aumento na hemoglobina pode ser benéfico nos homens com VIH e anemia.**(11)**

Por fim, algumas questões éticas têm sido postas quanto ao uso deste tratamento em homens com VIH, pois estes doentes verão, provavelmente, a sua libido aumentada o que aumenta o risco

de práticas sexuais de risco. Deste modo, é necessário fazer aconselhamento por práticas sexuais seguras aquando do início desta terapia. **(11)**

4.2. DISFUNÇÃO ERÉTIL

Deve ser realizada uma história clínica completa, devendo constar, como já referido, as patologias do doente, os fármacos usados e a história sexual (incluindo a orientação sexual e o tipo de atividade sexual praticada – oral, vaginal ou anal), para se poder conhecer o estado de saúde geral do mesmo.**(8)**A partir dos dados da história clínica podemos pensar qual poderá ser a etiologia da disfunção: se o início dos sintomas foi abrupto e existem ereções noturnas e matinais será mais provavelmente psicogénico; se a perda da função erétil foi progressiva e não existem ereções noturnas então será possivelmente orgânica. Perante as queixas do doente, também se pode apontar para dada patologia em específico, por exemplo, se há curvatura no pénis ou dor com a ereção pensamos em doença de Peyronie.**(11)**

Existe um questionário denominado *International Index of Erectile Function (IIEF-15)*, que avalia 5 domínios da função sexual (função erétil, orgásmica, libido e satisfação durante o ato sexual e global) com 15 questões e é respondido pelo próprio doente com o objetivo de investigar, de forma eficaz, rápida e objetiva, não só a existência de disfunção erétil (usando como cut-off um score inferior a 25 para tal) mas, também, para a classificar em ligeira, moderada ou grave.**(132)** Como este questionário não abordava questões como a penetração anal **(105)** e para que todos os resultados sejam inseridos num contexto correto foi também validado outro questionário, adaptado e modificado do *IIEF-15*, para abordar assuntos específicos da atividade sexual de homens que têm relações sexuais com outros homens **(102)** que são uma parte importante dos homens com VIH.

Após o diagnóstico de disfunção erétil através da história clínica ou do questionário, o exame físico e análises laboratoriais bioquímicas devem ser realizados para excluir etiologias metabólicas e endócrinas, como o hipogonadismo, dislipidemia e diabetes mellitus que são bastante comuns nos doentes VIH positivos.**(8)**

Durante o exame físico, deve-se avaliar se o doente tem lipodistrofia e examinar a área genital em busca de sinais de outras doenças sexualmente transmissíveis (que também estão aumentadas nestes doentes), **(150)** de placas penianas (consistentes com a doença de Peyronie), avaliar os testículos quanto ao tamanho, forma, consistência, assim como os epidídimos e os canais deferentes. Deve-se analisar também a próstata quanto ao seu tamanho e nodularidade, se o doente tiver sintomas urinários ou se estiver na idade do rastreio para o cancro da próstata. Além disto, um exame vascular (com verificação da pressão arterial, pulsos periféricos e exame cardíaco), endócrino (com verificação da presença de caracteres sexuais secundários) e neurológico (com avaliação

sensitiva e motora, particularmente dos dermatômos S2 a S4 para investigar a sensibilidade perineal e do tônus do esfíncter anal e testar o reflexo bulbocavernoso) devem ser realizados. **(11)**

Após a exclusão de hipogonadismo através de análises bioquímicas, deve ser investigada a função tiroideia, urinálise, glicose, hemoglobina A1C e perfil lipídico. **(11)**

O teste vaso-ativo (com injeção intra-cavernosa de alprostadil) permite avaliar a função vascular, não sendo, no entanto, capaz de distinguir entre etiologia arterial ou venosa. Se for necessária essa distinção poderá ser realizado um eco-doppler peniano a cores. Estes dois exames são também utilizados, por vezes, para distinguir os casos de disfunção erétil psicogénica ou de causa orgânica. **(8)** Mais raramente pode ser usado o estudo de condução nervosa para testar se há neuropatia. **(12)**

A saúde mental do doente também deve ser avaliada durante a entrevista clínica, para detetar uma possível causa psicológica ou psiquiátrica para a doença, ou até reconhecer o abuso de drogas, de modo a que possa ser encaminhado para um psicólogo ou psiquiatra. **(8)**

Para iniciar o tratamento da disfunção erétil, é necessário, primeiro, aconselhar o doente a abandonar hábitos de vida que constituem fatores de risco para esta patologia pois afetam a qualidade da função erétil, nomeadamente, fumar, usar drogas, ser obeso ou ter um estilo de vida sedentário. **(8)**

Ainda antes de se iniciar um tratamento específico para a disfunção erétil, deve ser averiguado o regime de antirretrovirais que o doente faz porque, principalmente se esta patologia surgiu logo após a introdução dos mesmos, e se o estado da infeção por VIH (nomeadamente a carga viral ou a contagem de células T CD4+) permitir, pode ser feita uma alteração nesse mesmo regime com substituição de algum antirretroviral. **(8)**

Posto isto, num doente com disfunção erétil com níveis normais de testosterona livre, segue-se a possibilidade de prescrever um tratamento farmacológico, sendo o de primeira linha os inibidores da PDE-5. **(95)** Estes fármacos, que têm um perfil de segurança nestes doentes semelhante aos homens VIH negativos, **(78)** atuam ao bloquear a degradação do cGMP pela fosfodiesterase-5, levando a um relaxamento dos corpos cavernosos e, portanto, estimulando a resposta erétil perante um estímulo sexual. **(11)** Porém, existem algumas desvantagens no seu uso. Em primeiro lugar, têm alguns efeitos adversos como cefaleias, *flushing*, hipotensão transitória e congestão nasal. **(11)** Em segundo lugar, o uso de TARV (especialmente os IP, em particular o Ritonavir, e os ITRNN, em especial o delavirdine) pode interferir com o metabolismo dos inibidores da PDE-5, porque todos eles são metabolizados pelo citocromo P-450 hepático, **(11)** resultando num aumento da biodisponibilidade dos inibidores da PDE-5 **(8)** (já o contrário não sucede **(12)**), pelo que uma redução de dose destes últimos deve ser feita **(8)** para evitar sobredosagem e mais efeitos adversos **(8)** (que em último caso podem resultar em hipotensão grave **(12)**). Também se recomenda o uso de inibidores da PDE-5 com menor semi-vida, como o sildenafil, em vez dos de maior semi-vida, como o tadalafil, para diminuir, mais uma vez, os

efeitos adversos.**(11)**Em terceiro lugar, é necessário atentar se o doente apresenta doença cardiovascular, pois neste caso o médico deve medir os riscos e benefícios na aplicação deste tratamento, e se o doente faz alguma terapia com nitratos pois é uma contraindicação para o uso de inibidores da PDE-5.**(12)**Em quarto e último lugar, levantam-se alguns problemas éticos com o facto de este tratamento aumentar o risco de relações sexuais de risco e, por isso, aumentar o risco de transmissão da doença VIH e outras infeções sexualmente transmissíveis.**(8)**Contudo, por um lado, se o doente fizer uso recreacional e sem prescrição médica deste tipo de fármacos, como acontece largamente, corre o risco de graves interações medicamentosas e tem maior probabilidade de aderir a práticas sexuais de risco do que os que não fazem uso do fármaco.**(151)** Por outro lado, se for o médico a indicar o fármaco ao doente após o diagnóstico de disfunção erétil, as interações medicamentosas serão evitadas, e o médico terá oportunidade de fazer um aconselhamento de práticas sexuais seguras.**(8)**Tal como acontece com o hipogonadismo, a disfunção erétil se não tratada implicará uma diminuição da qualidade de vida, portanto o apoio e tratamento médico devem ser feitos.**(62)**

Quando o doente não responde a este tratamento, existem outras alternativas de segunda linha, nomeadamente, a injeção intracavernosa (com alprostadil) ou a aplicação transuretral de prostaglandina-E1.**(152)**No entanto, estas terapias podem levar a microtrauma (especialmente as injeções intracavernosas) e podem aumentar o risco de transmissão sexual da doença VIH se forem praticadas relações sexuais não protegidas, sendo que o médico deve explicar ao doente a necessidade de descobrir o local da injeção com um preservativo.**(8)**

Se todas as terapêuticas anteriores falharem poderá recorrer-se aos dispositivos de vácuo ou à inserção cirúrgica de prótese peniana. **(152)**

4.3. LIPODISTROFIA

A lipodistrofia pode ser diagnosticada perante a existência de redistribuição do tecido adiposo, incluindo tanto a perda desse mesmo tecido (na face, braços, pernas e nádegas) como a sua acumulação (no abdómen, na região cervico-dorsal e mamária).**(116)** Contudo, na literatura há um estudo que define um caso diagnóstico como sendo aquele com um ou mais dos seguintes sintomas e sinais, confirmados pelo exame físico: aumento da circunferência abdominal, diminuição de tecido adiposo facial e proeminência venosa nos membros inferiores.**(36)**Isto acontece porque sendo uma síndrome de etiologia multifatorial torna difícil a definição de caso, assim como a avaliação de risco e a definição de estratégias de intervenção para esta doença.**(116)**

Os exames laboratoriais podem ser requisitados pelo médico para detetar alterações metabólicas próprias desta síndrome, nomeadamente, dislipidemia (principalmente hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia), hiperlactacidemia, perda de tolerância à glicose, insulino-resistência, disfunção das células β pancreáticas e, raramente, diabetes mellitus tipo 2. **(116)**

Estas alterações podem aumentar o risco de ocorrência de outras condições médicas, como é o caso da hipertrigliceridemia e da hiperlactacidemia que podem levar ao aparecimento de pancreatite aguda.**(153)** Já a dislipidemia é um fator de risco para eventos cardiovasculares, induzindo a aterosclerose prematura.**(154)** A diabetes mellitus tipo 2 também tem consequências**(116)** micro e macrovasculares em diversos órgãos.

As alternativas terapêuticas para a síndrome lipodistrófica são limitadas e dependem de alguns fatores como o tipo de alteração predominante, o estadio da infeção por VIH e a história individual de resposta ao tratamento com TARV. **(116)**

As opções de tratamento incluem: substituição dos IP por ITRNN, nomeadamente por efavirenz ou nevirapina, substituição de um ITRN específica, como por exemplo a estavudina, adicionar ao plano terapêutico do doente fármacos que atuam na redução lipídica (como as estatinas na dislipidemia e os fenofibratos na hipertrigliceridemia e dislipidemias mistas), adicionar ao plano de tratamento sensibilizadores da insulina, interromper o regime de TARV e, até, modificação de dieta e estilo de vida, incluindo fazer exercício físico, reduzir a ingestão lipídica, não fumar e não ingerir álcool. Sempre que possível, combinações farmacológicas como fazer uso de dois IP (como ritonavir e saquinavir) juntamente com dois ITRN (estavudina e didanosina) devem ser evitadas. **(116)**

É muito importante que, perante o desconhecimento da reversibilidade desta síndrome e a importância das suas consequências clínicas, os doentes e também os médicos sejam conhecedores das implicações físicas e metabólicas do TARV, para que o clínico possa atuar, se possível, precocemente. **(116)**

4.4. OUTROS DISTÚRBIOS DA FUNÇÃO SEXUAL

O tratamento dos distúrbios da ejaculação ainda carece de mais e melhores estudos, não havendo recomendações específicas para a sua terapia nos homens com VIH, à exceção de evitar situações que provoquem stress durante o ato sexual.**(8)**

Já nos distúrbios da libido, após um estudo com doentes VIH positivos a realizar TARV, observou-se uma melhoria do desejo sexual nalguns que fizeram uso de Letrozole,

comparativamente com a administração de testosterona. Este fármaco é um inibidor da aromatase que bloqueia a conversão de testosterona em estradiol.(12)

4.5. A PSICOTERAPIA

Embora sejam poucos os estudos que visam investigar os benefícios da psicoterapia como forma de intervenção das disfunções sexuais no homem com VIH, há um estudo realizado com homossexuais VIH positivos que reporta melhorias na função sexual e, até, resolução da disfunção, com esta terapia, apesar de se ter concluído que os meios de tratamento “físicos” tenham sido mais efetivos nesta população. (155)

No caso das alterações da função sexual de causa psicogénica está, então, indicada a terapia cognitivo-comportamental ou a psicosssexual, além da terapêutica farmacológica que pode ser necessária, como antidepressivos ou outros psicotrópicos(37)ou até os inibidores da PDE-5 (se usados por um breve período podem reduzir a ansiedade associada à disfunção erétil)(8). Assim, deve ser dada relevância à necessidade de investigar possíveis desordens psicológicas ou psiquiátricas, como a depressão e ansiedade, especialmente nos doentes com VIH em que a prevalência das mesmas é elevada, sendo fundamental a integração de um médico psiquiatra e/ou um psicólogo na equipa multidisciplinar para que possam ser aplicadas as terapêuticas corretas.(8, 129)

4.5.1.DE SUPORTEOU COGNITIVO COMPORTAMENTAL

Se a etiologia é primariamente psicogénica para a mudança da função sexual deve ser oferecida terapia de suporte imediatamente a seguir ao diagnóstico. Este tratamento tem como objetivo desmistificar estigmas associados à infeção por VIH e à SIDA que comumente se relaciona como uma patologia letal por comportamentos sexuais não convencionais, e deve diminuir o medo e o sentimento de culpa do doente, visando ainda ajudar o doente a lidar com a discriminação. (12)

4.5.2.PSICOSEXUAL

Este tipo de terapia psicológica é usada para o doente que já se aceitou psicologicamente mas a disfunção sexual permanece. O objetivo desta terapêutica é treinar o pensamento dirigido ou a masturbação, e é a mesma usada para os doentes com disfunção sexual VIH negativos. **(12)**

4.5.3.PSICOEDUCACIONAL

O tratamento psicoeducacional é oferecido juntamente com o da disfunção sexual e visa fazer um aconselhamento para práticas sexuais seguras. Para tal, deve envolver não só o doente como também o(a) seu(sua) parceiro(a). **(12)**

Este tipo de aconselhamento é importante para explicar os riscos da falta de uso de proteção aquando da relação sexual, mesmo que o parceiro também seja infetado, devido ao contacto com diferentes estirpes do vírus (pois implicará o desenvolvimento de resistências aos antirretrovirais, possibilidade de transmissão de outras doenças sexualmente transmissíveis e de surgimento de uma superinfecção), e devido à oportunidade de transmissão da infeção a outros ainda não infetados. Deve também ser explicado que ter uma carga viral plasmática indetetável não impossibilita a transmissão do vírus, pois existem evidências de que a carga viral no líquido seminal é independente dos níveis de RNA de HIV-1 no plasma. **(156, 157)**

Para além disto, deve ainda encorajar à alteração de estilos de vida, incluindo, fazer exercício físico, modificar os fatores de risco cardiovasculares e alertar para os efeitos de uso de drogas.**(12)**

CONCLUSÃO

A pandemia do VIH concomitantemente com a elevada prevalência da disfunção sexual nos doentes VIH (ainda maior que a prevalência da doença na população geral), especialmente antes dos 40 anos de idade, fez suspeitar de uma associação entre a infeção por VIH e esta alteração da função sexual.

Observam-se, assim, os distúrbios da função sexual (a disfunção erétil, as disfunções ejaculatórias e os distúrbios da libido, orgasmo e excitação) bem como os principais distúrbios endócrino-metabólicos a eles associados, nomeadamente, o hipogonadismo, a síndrome lipodistrófica, a hiperprolactinemia, galactorreia e ginecomastia, verificando-se todos eles com frequência no doente com VIH.

Na era pré-TARV já se conheciam alterações na função sexual e eram atribuídas principalmente à própria infeção por VIH e a disfunções do eixo gonadotrófico, especialmente o hipogonadismo. A partir da introdução dos TARV as causas potenciais alteraram-se sendo que a origem da disfunção considera-se multifatorial, incluindo fatores mentais, neurológicos, hormonais e endocrinológicos, vasculares, farmacológicos, a idade e, até, a própria genética poderão contribuir (entre outros).

Na realidade vários estudos apontam para uma maior importância das características próprias da doença por VIH e do seu tratamento para os doentes com VIH, enquanto os fatores de risco “clássicos” têm maior relevo na disfunção erétil para a população geral, embora, na realidade, se pense que esses fatores de risco para os homens VIH negativos também tenham impacto nos homens VIH positivos e que a infeção por VIH em si e o seu tratamento, também elas relevantes para a patologia, irão determinar o grau de relevância dos outros fatores. Fala-se, assim, de um possível processo de envelhecimento prematuro nestes doentes, pois a disfunção sexual, comum no adulto mais velho na população geral, ocorre no doente jovem e é despoletada principalmente pela infeção viral e pelo uso de TARV nos doentes com VIH.

Um dos potenciais fatores etiológicos mais controverso é a medicação antirretroviral, reportada nalguns estudos como causadora de alteração da função sexual, embora noutros estudos não se tenha concluído por tal. Os IP são o tipo antirretroviral mais apontado nesta associação causal, embora ainda sem certezas.

Também se tem atribuído importância a outro fator etiológico, que ainda necessita de mais abordagem na literatura, pois é causa e consequência desta patologia no homem com VIH: os distúrbios mentais. As alterações psicológicas e/ou psiquiátricas incluem a depressão e ansiedade, sentimentos associados à estigmatização da própria doença, medo de transmissão da infeção, baixa auto-estima perante a alteração da percepção da imagem corporal como consequência dos efeitos adversos da própria medicação e não só (como no caso do síndrome lipodistrófico). A componente

psicológica pode, portanto, ser causa de disfunção sexual ou consequência mesmo quando a causa primária é orgânica.

Assim, pode, de facto, haver uma associação causal entre vários aspetos relacionados com a infeção por VIH na era pós-TARV e a disfunção sexual, embora ainda sejam necessários estudos que certifiquem a maioria dessas correlações.

Dada, então, a elevada prevalência da disfunção sexual no homem com VIH, e a baixa taxa de diagnóstico e tratamento, todos os homens devem ser “rastreados”, independentemente da idade e das comorbilidades, com uma boa história clínica e questionários validados para o efeito. O doente e o médico devem comunicar sobre o assunto sem estigmas nem medo e, uma vez diagnosticada, é necessário a colaboração de uma equipa multidisciplinar que deve incluir um médico especialista em medicina sexual. Se por um lado ter esta patologia e VIH é um fator de maior risco para baixa adesão terapêutica e maior risco de transmissão da infeção, que constituem problemas de saúde pública, se o doente receber cuidados específicos para a sua condição irá sentir-se valorizado e aumentam as hipóteses de aderir ao tratamento e de não incorrer em atos sexuais de risco e, embora também haja maior risco de transmissão do vírus se a função sexual estiver restaurada, o doente será aconselhado pelo médico quanto a estratégias para uma relação sexual segura.

Os doentes com VIH vivem, atualmente, mais e melhor, e sendo a vida sexual parte fundamental do bem-estar físico e psíquico de um indivíduo, é direito do doente e dever do clínico que haja um diagnóstico e tratamento da disfunção sexual com o objetivo do doente ter uma boa qualidade de vida e uma melhor saúde.

BIBLIOGRAFIA

1. Palella FJ, Jr., Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, et al. *Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study*. Journal of acquired immune deficiency syndromes. 2006;43(1):27-34.
2. Miguez-Burbano MJ, Espinoza L, Lewis JE. *HIV treatment adherence and sexual functioning*. AIDS and behavior. 2008;12(1):78-85.
3. Ippolito G, Galati V, Serraino D, Girardi E. *The changing picture of the HIV/AIDS epidemic*. Ann N Y Acad Sci. 2001;946:1-12.
4. McCabe MP, Sharlip ID, Atalla E, Balon R, Fisher AD, Laumann E, et al. *Definitions of Sexual Dysfunctions in Women and Men: A Consensus Statement From the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015*. The journal of sexual medicine. 2016;13(2):135-43.
5. McCabe MP, Sharlip ID, Lewis R, Atalla E, Balon R, Fisher AD, et al. *Incidence and Prevalence of Sexual Dysfunction in Women and Men: A Consensus Statement from the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015*. The journal of sexual medicine. 2016;13(2):144-52.
6. Lamba H, Goldmeier D, Mackie NE, Scullard G. *Antiretroviral therapy is associated with sexual dysfunction and with increased serum oestradiol levels in men*. International journal of STD & AIDS. 2004;15(4):234-7.
7. Jones M, Klimes I, Catalan J. *Psychosexual problems in people with HIV infection: controlled study of gay men and men with haemophilia*. AIDS care. 1994;6(5):587-93.
8. Santi D, Brigante G, Zona S, Guaraldi G, Rochira V. *Male sexual dysfunction and HIV--a clinical perspective*. Nature reviews Urology. 2014;11(2):99-109.
9. Guaraldi G, Beggi M, Zona S, Luzi K, Orlando G, Carli F, et al. *Erectile dysfunction is not a mirror of endothelial dysfunction in HIV-infected patients*. The journal of sexual medicine. 2012;9(4):1114-21.
10. Dobs AS, Dempsey MA, Ladenson PW, Polk BF. *Endocrine disorders in men infected with human immunodeficiency virus*. The American journal of medicine. 1988;84(3 Pt 2):611-6.
11. Crum NF, Furtek KJ, Olson PE, Amling CL, Wallace MR. *A review of hypogonadism and erectile dysfunction among HIV-infected men during the pre- and post-HAART eras: diagnosis, pathogenesis, and management*. AIDS patient care and STDs. 2005;19(10):655-71.
12. Scanavino Mde T. *Sexual Dysfunctions of HIV-Positive Men: Associated Factors, Pathophysiology Issues, and Clinical Management*. Advances in urology. 2011;2011:854792.
13. Trotta MP, Ammassari A, Murri R, Marconi P, Zaccarelli M, Cozzi-Lepri A, et al. *Self-reported sexual dysfunction is frequent among HIV-infected persons and is associated with suboptimal adherence to antiretrovirals*. AIDS patient care and STDs. 2008;22(4):291-9.

14. Korfage IJ, Roobol M, de Koning HJ, Kirkels WJ, Schroder FH, Essink-Bot ML. *Does "normal" aging imply urinary, bowel, and erectile dysfunction? A general population survey.* Urology. 2008;72(1):3-9.
15. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. *Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors.* Jama. 1999;281(6):537-44.
16. Nazareth I, Boynton P, King M. *Problems with sexual function in people attending London general practitioners: cross sectional study.* Bmj. 2003;327(7412):423.
17. McMahon CG, Lee G, Park JK, Adaikan PG. *Premature ejaculation and erectile dysfunction prevalence and attitudes in the Asia-Pacific region.* The journal of sexual medicine. 2012;9(2):454-65.
18. Nicolosi A, Laumann EO, Glasser DB, Moreira ED, Jr., Paik A, Gingell C, et al. *Sexual behavior and sexual dysfunctions after age 40: the global study of sexual attitudes and behaviors.* Urology. 2004;64(5):991-7.
19. Nickel JC, Elhilali M, Vallancien G, Group A-OS. *Benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostatitis: prevalence of painful ejaculation in men with clinical BPH.* BJU Int. 2005;95(4):571-4.
20. MP. M. *The development and maintenance of sexual dysfunction: an explanation based on cognitive theory.* J Sex Marital Ther. 1991;6:245.
21. McCabe MP, Sharlip ID, Lewis R, Atalla E, Balon R, Fisher AD, et al. *Risk Factors for Sexual Dysfunction Among Women and Men: A Consensus Statement From the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015.* The journal of sexual medicine. 2016;13(2):153-67.
22. M. S. Gottlieb MDS, P. T. Fan, M. D. Saxon, J. D. Weisman. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* Centers for Disease Control (CDC). 1981;30:250–2.
23. Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP, Robert-Guroff M, Richardson E, Kalyanaraman VS, et al. *Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS).* Science. 1983;220(4599):865-7.
24. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. *Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS).* Science. 1983;220(4599):868-71.
25. Clavel F, Guetard D, Brun-Vezinet F, Chamaret S, Rey MA, Santos-Ferreira MO, et al. *Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS.* Science. 1986;233(4761):343-6.
26. Hladik F, McElrath MJ. *Setting the stage: host invasion by HIV.* Nat Rev Immunol. 2008;8(6):447-57.
27. Services USDoHaH. *Stages of HIV Infection* Washington: Aids.Gov2015 [updated 2015; cited 2017 28 May]. Available from: <https://www.aids.gov/hiv-aids-basics/just-diagnosed-with-hiv-aids/hiv-in-your-body/stages-of-hiv/>.

28. Prevention CfDCA. *HIV and AIDS- United States, 1981-2000*. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2001;50(21):430-4.
29. WHO. *Global health sector strategy on HIV/AIDS 2011-2015: Number of deaths due to HIV/AIDS*. Geneva: World Health Organization; 2016 [updated 2016; cited 2017 28 May]. Available from: http://www.who.int/gho/hiv/epidemic_status/deaths_text/en/.
30. Heyns CF, Smit SG, van der Merwe A, Zarrabi AD. *Urological aspects of HIV and AIDS*. Nature reviews Urology. 2013;10(12):713-22.
31. Ponte CMMG, M. H. C. and Montenegro JR., R. M. *Disfunção do eixo gonadotrófico em homens com infecção pelo HIV/Aids*. Arq Bras Endocrinol Metab [online]. 2009;53(8):983-8.
32. Services DoHaH. *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents*. AIDSinfo; 2016 [updated 2016; cited 2017 28 May]. Available from: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv-guidelines/11/what-to-start>.
33. WHO. *Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations*. Geneve: World Health Organization; 2016 [updated 2016; cited 2017 28 May]. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/keypopulations-2016/en/>.
34. Tindall B, Forde S, Goldstein D, Ross MW, Cooper DA. *Sexual dysfunction in advanced HIV disease*. AIDS care. 1994;6(1):105-7.
35. Wagner G, Rabkin JG, Rabkin R. *Illness stage, concurrent medications, and other correlates of low testosterone in men with HIV illness*. Journal of acquired immune deficiency syndromes and human retrovirology : official publication of the International Retrovirology Association. 1995;8(2):204-7.
36. Asboe D, Catalan J, Mandalia S, Dedes N, Florence E, Schrooten W, et al. *Sexual dysfunction in HIV-positive men is multi-factorial: a study of prevalence and associated factors*. AIDS care. 2007;19(8):955-65.
37. Collazos J. *Sexual dysfunction in the highly active antiretroviral therapy era*. AIDS reviews. 2007;9(4):237-45.
38. Schrooten W, Colebunders R, Youle M, Molenberghs G, Dedes N, Koitz G, et al. *Sexual dysfunction associated with protease inhibitor containing highly active antiretroviral treatment*. Aids. 2001;15(8):1019-23.
39. Lallemand F, Salhi Y, Linard F, Giami A, Rozenbaum W. *Sexual dysfunction in 156 ambulatory HIV-infected men receiving highly active antiretroviral therapy combinations with and without protease inhibitors*. Journal of acquired immune deficiency syndromes. 2002;30(2):187-90.
40. Amini Lari M, Faramarzi H, Shams M, Marzban M, Joulaei H. *Sexual Dysfunction, Depression and Quality of Life in Patients With HIV Infection*. Iranian journal of psychiatry and behavioral sciences. 2013;7(1):61-8.

41. Chesney M. *Adherence to HAART regimens*. AIDS patient care and STDs. 2003;17(4):169-77.
42. Tsasis P. *Adherence assessment to highly active antiretroviral therapy*. AIDS patient care and STDs. 2001;15(3):109-15.
43. Rhoden EL, Morgentaler A. *Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring*. The New England journal of medicine. 2004;350(5):482-92.
44. Sellmeyer DE, Grunfeld C. *Endocrine and metabolic disturbances in human immunodeficiency virus infection and the acquired immune deficiency syndrome*. Endocrine reviews. 1996;17(5):518-32.
45. Grinspoon SK, Bilezikian JP. *HIV disease and the endocrine system*. The New England journal of medicine. 1992;327(19):1360-5.
46. Rietschel P, Corcoran C, Stanley T, Basgoz N, Klibanski A, Grinspoon S. *Prevalence of hypogonadism among men with weight loss related to human immunodeficiency virus infection who were receiving highly active antiretroviral therapy*. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2000;31(5):1240-4.
47. Lo JC, Schambelan M. *Reproductive function in human immunodeficiency virus infection*. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2001;86(6):2338-43.
48. Christeff N, Lortholary O, Casassus P, Thobie N, Veyssier P, Torri O, et al. *Relationship between sex steroid hormone levels and CD4 lymphocytes in HIV infected men*. Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association. 1996;104(2):130-6.
49. Chabon AB, Stenger RJ, Grabstald H. *Histopathology of testis in acquired immune deficiency syndrome*. Urology. 1987;29(6):658-63.
50. De Paepe ME, Waxman M. *Testicular atrophy in AIDS: a study of 57 autopsy cases*. Human pathology. 1989;20(3):210-4.
51. Shevchuk MM, Pigato JB, Khalife G, Armenakas NA, Fracchia JA. *Changing testicular histology in AIDS: its implication for sexual transmission of HIV*. Urology. 1999;53(1):203-8.
52. Lowe SH, Sankatsing SU, Repping S, van der Veen F, Reiss P, Lange JM, et al. *Is the male genital tract really a sanctuary site for HIV? Arguments that it is not*. Aids. 2004;18(10):1353-62.
53. Christeff N, Gharakhanian S, Thobie N, Rozenbaum W, Nunez EA. *Evidence for changes in adrenal and testicular steroids during HIV infection*. Journal of acquired immune deficiency syndromes. 1992;5(8):841-6.
54. Cofrancesco J, Jr., Whalen JJ, 3rd, Dobs AS. *Testosterone replacement treatment options for HIV-infected men*. Journal of acquired immune deficiency syndromes and human retrovirology : official publication of the International Retrovirology Association. 1997;16(4):254-65.

55. Dobs AS, Few WL, 3rd, Blackman MR, Harman SM, Hoover DR, Graham NM. *Serum hormones in men with human immunodeficiency virus-associated wasting*. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1996;81(11):4108-12.
56. Merenich JA, McDermott MT, Asp AA, Harrison SM, Kidd GS. *Evidence of endocrine involvement early in the course of human immunodeficiency virus infection*. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1990;70(3):566-71.
57. Laudat A, Blum L, Guechot J, Picard O, Cabane J, Imbert JC, et al. *Changes in systemic gonadal and adrenal steroids in asymptomatic human immunodeficiency virus-infected men: relationship with the CD4 cell counts*. European journal of endocrinology. 1995;133(4):418-24.
58. Brockmeyer NH, Kreuter A, Bader A, Seemann U, Reimann G. *Prevalence of endocrine dysfunction in HIV-infected men*. Hormone research. 2000;54(5-6):294-5.
59. Poretsky L, Can S, Zumoff B. *Testicular dysfunction in human immunodeficiency virus-infected men*. Metabolism: clinical and experimental. 1995;44(7):946-53.
60. da Silva M, Shevchuk MM, Cronin WJ, Armenakas NA, Tannenbaum M, Fracchia JA, et al. *Detection of HIV-related protein in testes and prostates of patients with AIDS*. American journal of clinical pathology. 1990;93(2):196-201.
61. Habasque C, Aubry F, Jegou B, Samson M. *Study of the HIV-1 receptors CD4, CXCR4, CCR5 and CCR3 in the human and rat testis*. Molecular human reproduction. 2002;8(5):419-25.
62. Willey S, Roulet V, Reeves JD, Kergadallan ML, Thomas E, McKnight A, et al. *Human Leydig cells are productively infected by some HIV-2 and SIV strains but not by HIV-1*. Aids. 2003;17(2):183-8.
63. Welch K, Finkbeiner W, Alpers CE, Blumenfeld W, Davis RL, Smuckler EA, et al. *Autopsy findings in the acquired immune deficiency syndrome*. Jama. 1984;252(9):1152-9.
64. Dobs AS. *Androgen therapy in AIDS wasting*. Bailliere's clinical endocrinology and metabolism. 1998;12(3):379-90.
65. Calkins JH, Sigel MM, Nankin HR, Lin T. *Interleukin-1 inhibits Leydig cell steroidogenesis in primary culture*. Endocrinology. 1988;123(3):1605-10.
66. Cooper OB, Brown TT, Dobs AS. *Opiate drug use: a potential contributor to the endocrine and metabolic complications in human immunodeficiency virus disease*. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2003;37 Suppl 2:S132-6.
67. Smith CG, Asch RH. *Drug abuse and reproduction*. Fertility and sterility. 1987;48(3):355-73.
68. Collazos J, Martinez E, Mayo J, Ibarra S. *Sexual hormones in HIV-infected patients: the influence of antiretroviral therapy*. Aids. 2002;16(6):934-7.

69. Inaba T, Fischer NE, Riddick DS, Stewart DJ, Hidaka T. *HIV protease inhibitors, saquinavir, indinavir and ritonavir: inhibition of CYP3A4-mediated metabolism of testosterone and benzoxazinorifamycin, KRM-1648, in human liver microsomes*. Toxicol Lett. 1997;93(2-3):215-9.
70. Cohen PG. *The hypogonadal-obesity cycle: role of aromatase in modulating the testosterone-estradiol shunt--a major factor in the genesis of morbid obesity*. Medical hypotheses. 1999;52(1):49-51.
71. Klein RS, Lo Y, Santoro N, Dobs AS. *Androgen levels in older men who have or who are at risk of acquiring HIV infection*. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2005;41(12):1794-803.
72. Bell C, Richardson D, Wall M, Goldmeier D. *HIV-associated female sexual dysfunction - clinical experience and literature review*. International journal of STD & AIDS. 2006;17(10):706-9.
73. Goldmeier D, Scullard G, Kapembwa M, Lamba H, Frize G. *Does increased aromatase activity in adipose fibroblasts cause low sexual desire in patients with HIV lipodystrophy?* Sexually transmitted infections. 2002;78(1):64-6.
74. Ende AR, Lo Re V, 3rd, DiNubile MJ, Mounzer K. *Erectile dysfunction in an urban HIV-positive population*. AIDS patient care and STDs. 2006;20(2):75-8.
75. Newshan G, Taylor B, Gold R. *Sexual functioning in ambulatory men with HIV/AIDS*. International journal of STD & AIDS. 1998;9(11):672-6.
76. Zona S, Guaraldi G, Luzi K, Beggi M, Santi D, Stentarelli C, et al. *Erectile dysfunction is more common in young to middle-aged HIV-infected men than in HIV-uninfected men*. The journal of sexual medicine. 2012;9(7):1923-30.
77. Lewis RW, Fugl-Meyer KS, Corona G, Hayes RD, Laumann EO, Moreira ED, Jr., et al. *Definitions/epidemiology/risk factors for sexual dysfunction*. The journal of sexual medicine. 2010;7(4 Pt 2):1598-607.
78. Sadeghi-Nejad H, Watson R, Irwin R, Nokes K, Gern A, Price D. *Lecture 5: erectile dysfunction in the HIV-positive male: a review of medical, legal and ethical considerations in the age of oral pharmacotherapy*. International journal of impotence research. 2000;12 Suppl 3:S49-53.
79. Michaels SH, Clark R, Kissinger P. *Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection*. The New England journal of medicine. 1998;339(6):405-6.
80. Colson AE, Keller MJ, Sax PE, Pettus PT, Platt R, Choo PW. *Male sexual dysfunction associated with antiretroviral therapy*. Journal of acquired immune deficiency syndromes. 2002;30(1):27-32.
81. Hart TA, Mustanski B, Ryan DT, Gorbach PM, Stall RD, Surkan PJ, et al. *Depression and sexual dysfunction among HIV-positive and HIV-negative men who have sex with men: mediation*

by use of antidepressants and recreational stimulants. Archives of sexual behavior. 2015;44(2):399-409.

82. Dos Santos M, Wolvaardt G. *Integrated intervention for mental health co-morbidity in HIV-positive individuals: A public health assessment.* Afr J AIDS Res. 2016;15(4):325-31.
83. Guaraldi G, Luzi K, Murri R, Granata A, De Paola M, Orlando G, et al. *Sexual dysfunction in HIV-infected men: role of antiretroviral therapy, hypogonadism and lipodystrophy.* Antiviral therapy. 2007;12(7):1059-65.
84. Wei M, Macera CA, Davis DR, Hornung CA, Nankin HR, Blair SN. *Total cholesterol and high density lipoprotein cholesterol as important predictors of erectile dysfunction.* American journal of epidemiology. 1994;140(10):930-7.
85. Morgentaler A. *A 66-year-old man with sexual dysfunction.* Jama. 2004;291(24):2994-3003.
86. Russell ST, Khandheria BK, Nehra A. *Erectile dysfunction and cardiovascular disease.* Mayo Clinic proceedings. 2004;79(6):782-94.
87. Sollima S, Osio M, Muscia F, Gambaro P, Alciati A, Zucconi M, et al. *Protease inhibitors and erectile dysfunction.* Aids. 2001;15(17):2331-3.
88. Martinez E, Collazos J, Mayo J, Blanco MS. *Sexual dysfunction with protease inhibitors.* Lancet. 1999;353(9155):810-1.
89. Yang Y, Ikezoe T, Takeuchi T, Adachi Y, Ohtsuki Y, Takeuchi S, et al. *HIV-1 protease inhibitor induces growth arrest and apoptosis of human prostate cancer LNCaP cells in vitro and in vivo in conjunction with blockade of androgen receptor STAT3 and AKT signaling.* Cancer science. 2005;96(7):425-33.
90. Baker ME, Vaughn DA, Fanestil DD. *Inhibition by protease inhibitors of binding of adrenal and sex steroid hormones.* Journal of supramolecular structure. 1978;9(3):421-6.
91. Tarr PE, Rotger M, Telenti A. *Dyslipidemia in HIV-infected individuals: from pharmacogenetics to pharmacogenomics.* Pharmacogenomics. 2010;11(4):587-94.
92. Caron M, Auclair M, Sterlingot H, Kornprobst M, Capeau J. *Some HIV protease inhibitors alter lamin A/C maturation and stability, SREBP-1 nuclear localization and adipocyte differentiation.* Aids. 2003;17(17):2437-44.
93. Welby SB, Rogerson SJ, Beeching NJ. *Autonomic neuropathy is common in human immunodeficiency virus infection.* The Journal of infection. 1991;23(2):123-8.
94. Ali ST, Shaikh RN, Siddiqi A. *HIV-1 associated neuropathies in males; impotence and penile electrodiagnosis.* Acta neurologica Belgica. 1994;94(3):194-9.
95. Moreno-Perez O, Escoin C, Serna-Candel C, Pico A, Alfayate R, Merino E, et al. *Risk factors for sexual and erectile dysfunction in HIV-infected men: the role of protease inhibitors.* Aids. 2010;24(2):255-64.

96. Collazos J, Martinez E, Mayo J, Ibarra S. *Sexual dysfunction in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy*. Journal of acquired immune deficiency syndromes. 2002;31(3):322-6.
97. Junemann KP, Aufenanger J, Konrad T, Pill J, Berle B, Persson-Junemann C, et al. *The effect of impaired lipid metabolism on the smooth muscle cells of rabbits*. Urological research. 1991;19(5):271-5.
98. Araujo AB, Durante R, Feldman HA, Goldstein I, McKinlay JB. *The relationship between depressive symptoms and male erectile dysfunction: cross-sectional results from the Massachusetts Male Aging Study*. Psychosomatic medicine. 1998;60(4):458-65.
99. Derby CA, Barbour MM, Hume AL, McKinlay JB. *Drug therapy and prevalence of erectile dysfunction in the Massachusetts Male Aging Study cohort*. Pharmacotherapy. 2001;21(6):676-83.
100. Graham CA, Crosby R, Yarber WL, Sanders SA, McBride K, Milhausen RR, et al. *Erection loss in association with condom use among young men attending a public STI clinic: potential correlates and implications for risk behaviour*. Sex Health. 2006;3(4):255-60.
101. Selvin E, Burnett AL, Platz EA. *Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in the US*. The American journal of medicine. 2007;120(2):151-7.
102. Hart TA, Moskowitz D, Cox C, Li X, Ostrow DG, Stall RD, et al. *The cumulative effects of medication use, drug use, and smoking on erectile dysfunction among men who have sex with men*. The journal of sexual medicine. 2012;9(4):1106-13.
103. Dirks H, Esser S, Borgmann R, Wolter M, Fischer E, Potthoff A, et al. *Substance use and sexual risk behaviour among HIV-positive men who have sex with men in specialized out-patient clinics*. HIV Med. 2012;13(9):533-40.
104. Romero-Velez G, Lisker-Cervantes A, Villeda-Sandoval CI, Sotomayor de Zavaleta M, Olvera-Posada D, Sierra-Madero JG, et al. *Erectile Dysfunction Among HIV Patients Undergoing Highly Active Antiretroviral Therapy: Dyslipidemia as a Main Risk Factor*. Sexual medicine. 2014;2(1):24-30.
105. Bancroft J, Carnes L, Janssen E. *Unprotected anal intercourse in HIV-positive and HIV-negative gay men: the relevance of sexual arousability, mood, sensation seeking, and erectile problems*. Archives of sexual behavior. 2005;34(3):299-305.
106. Granata A, Bancroft J, Del Rio G. *Stress and the erectile response to intracavernosal prostaglandin E1 in men with erectile dysfunction*. Psychosomatic medicine. 1995;57(4):336-44.
107. Peyriere H, Mauboussin JM, Rouanet I, Merle C, Sotto A, Arnaud A, et al. *Report of gynecomastia in five male patients during antiretroviral therapy for HIV infection*. Aids. 1999;13(15):2167-9.
108. Ponte MMCG, M. H. C.; Montenegro, R. M. J. *Disfunção do eixo gonadotrófico em homens com infecção pelo HIV/Aids*. Arq Bras Endocrinol Metab. 2009;53:8.

109. Melbourne KM, Brown SL, Silverblatt FJ. *Gynecomastia with stavudine treatment in an HIV-positive patient*. Ann Pharmacother. 1998;32(10):1108.
110. Collazos J, Ibarra S, Martinez E, Mayo J. *Serum prolactin concentrations in patients infected with human immunodeficiency virus*. HIV Clin Trials. 2002;3(2):133-8.
111. Corona G, Isidori AM, Aversa A, Burnett AL, Maggi M. *Endocrinologic Control of Men's Sexual Desire and Arousal/Erection*. The journal of sexual medicine. 2016;13(3):317-37.
112. Collazos J, Esteban M. *Has prolactin a role in the hypogonadal status of HIV-infected patients?* J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic). 2009;8(1):43-6.
113. Hutchinson J, Murphy M, Harries R, Skinner CJ. *Galactorrhoea and hyperprolactinaemia associated with protease-inhibitors*. Lancet. 2000;356(9234):1003-4.
114. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, et al. *A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors*. Aids. 1998;12(7):F51-8.
115. Delpierre C, Bonnet E, Marion-Latard F, Aquilina C, Obadia M, Marchou B, et al. *Impact of HIV infection on total body composition in treatment-naïve men evaluated by dual-energy X-ray absorptiometry comparison of 90 untreated HIV-infected men to 241 controls*. J Clin Densitom. 2007;10(4):376-80.
116. Hirsch HH, Battegay M. *Lipodystrophy syndrome by HAART in HIV-infected patients: manifestation, mechanisms and management*. Infection. 2002;30(5):293-8.
117. Mallal SA, John M, Moore CB, James IR, McKinnon EJ. *Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection*. Aids. 2000;14(10):1309-16.
118. Carr A. *HIV protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome*. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2000;30 Suppl 2:S135-42.
119. Serghides L, Nathoo S, Walmsley S, Kain KC. *CD36 deficiency induced by antiretroviral therapy*. Aids. 2002;16(3):353-8.
120. Cote HC, Brumme ZL, Craib KJ, Alexander CS, Wynhoven B, Ting L, et al. *Changes in mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in HIV-infected patients*. The New England journal of medicine. 2002;346(11):811-20.
121. Shikuma CM, Hu N, Milne C, Yost F, Waslien C, Shimizu S, et al. *Mitochondrial DNA decrease in subcutaneous adipose tissue of HIV-infected individuals with peripheral lipoatrophy*. Aids. 2001;15(14):1801-9.
122. Richardson D, Lamba H, Goldmeier D, Nalabanda A, Harris JR. *Factors associated with sexual dysfunction in men with HIV infection*. International journal of STD & AIDS. 2006;17(11):764-7.

123. Duran S, Saves M, Spire B, Cailleton V, Sobel A, Carrieri P, et al. *Failure to maintain long-term adherence to highly active antiretroviral therapy: the role of lipodystrophy*. Aids. 2001;15(18):2441-4.
124. Moreno-Perez O, Pico Alfonso AM, Portilla J. *[Hypogonadism, erectile dysfunction and endothelial dysfunction among HIV-infected men]*. Medicina clinica. 2009;132(8):311-21.
125. Boubaker K, Flepp M, Sudre P, Furrer H, Haensel A, Hirschel B, et al. *Hyperlactatemia and antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study*. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2001;33(11):1931-7.
126. Vansintean J, Janssen J, Van De Vijver E, Vandevoorde J, Devroey D. *The Gay Men Sex Studies: prevalence of sexual dysfunctions in Belgian HIV(+) gay men*. HIV AIDS (Auckl). 2013;5:89-96.
127. Shindel AW, Vittinghoff E, Breyer BN. *Erectile dysfunction and premature ejaculation in men who have sex with men*. The journal of sexual medicine. 2012;9(2):576-84.
128. Rogstad KE, Shah R, Tesfaladet G, Abdullah M, Ahmed-Jushuf I. *Cardiovascular autonomic neuropathy in HIV infected patients*. Sexually transmitted infections. 1999;75(4):264-7.
129. De Ryck I, Van Laeken D, Nostlinger C, Platteau T, Colebunders R, Eurosupport Study G. *Sexual satisfaction among men living with HIV in Europe*. AIDS and behavior. 2012;16(1):225-30.
130. Rochira V, Zirilli L, Orlando G, Santi D, Brigante G, Diazz C, et al. *Premature decline of serum total testosterone in HIV-infected men in the HAART-era*. PLoS One. 2011;6(12):e28512.
131. Gwandure C. *Sexual assault in childhood: risk HIV and AIDS behaviours in adulthood*. AIDS care. 2007;19(10):1313-5.
132. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. *The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction*. Urology. 1997;49(6):822-30.
133. Collazos J, Mayo J, Martinez E, Ibarra S. *Association between sexual disturbances and sexual hormones with specific antiretroviral drugs*. Aids. 2002;16(9):1294-5.
134. Rochira V, Zirilli L, Madeo B, Balestrieri A, Granata AR, Carani C. *Sex steroids and sexual desire mechanism*. Journal of endocrinological investigation. 2003;26(3 Suppl):29-36.
135. Kalyani RR, Gavini S, Dobs AS. *Male hypogonadism in systemic disease*. Endocrinology and metabolism clinics of North America. 2007;36(2):333-48.
136. Biglia A, Blanco JL, Martinez E, Domingo P, Casamitjana R, Sambeat M, et al. *Gynecomastia among HIV-infected patients is associated with hypogonadism: a case-control study*. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2004;39(10):1514-9.
137. Gomes O. MC, Leite J., Fernandes F. *Secondary Hypogonadism – clinical case*. Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna. 2005;12(1).

138. Morley JE, Charlton E, Patrick P, Kaiser FE, Cadeau P, McCready D, et al. *Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males*. Metabolism: clinical and experimental. 2000;49(9):1239-42.
139. Corcoran C, Grinspoon S. *The use of testosterone in the AIDS wasting syndrome*. AIDS clinical care. 1999;11(4):25-6, 33-4.
140. Surampudi P, Swerdloff RS, Wang C. *An update on male hypogonadism therapy*. Expert Opin Pharmacother. 2014;15(9):1247-64.
141. Bagatell CJ, Bremner WJ. *Androgens in men--uses and abuses*. The New England journal of medicine. 1996;334(11):707-14.
142. Kelleher S, Howe C, Conway AJ, Handelsman DJ. *Testosterone release rate and duration of action of testosterone pellet implants*. Clin Endocrinol (Oxf). 2004;60(4):420-8.
143. Wang C, Cunningham G, Dobs A, Iranmanesh A, Matsumoto AM, Snyder PJ, et al. *Long-term testosterone gel (AndroGel) treatment maintains beneficial effects on sexual function and mood, lean and fat mass, and bone mineral density in hypogonadal men*. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2004;89(5):2085-98.
144. Korbonits M, Slawik M, Cullen D, Ross RJ, Stalla G, Schneider H, et al. *A comparison of a novel testosterone bioadhesive buccal system, striant, with a testosterone adhesive patch in hypogonadal males*. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2004;89(5):2039-43.
145. Wagner GJ, Rabkin JG, Rabkin R. *A comparative analysis of standard and alternative antidepressants in the treatment of human immunodeficiency virus patients*. Compr Psychiatry. 1996;37(6):402-8.
146. Bhasin S, Storer TW, Asbel-Sethi N, Kilbourne A, Hays R, Sinha-Hikim I, et al. *Effects of testosterone replacement with a nongenital, transdermal system, Androderm, in human immunodeficiency virus-infected men with low testosterone levels*. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1998;83(9):3155-62.
147. Abrams D. *Use of androgens in patients who have HIV/AIDS: what we know about the effect of androgens on wasting and lipodystrophy*. The AIDS reader. 2001;11(3):149-56.
148. Rabkin JG, Rabkin R, Wagner GJ. *Testosterone treatment of clinical hypogonadism in patients with HIV/AIDS*. International journal of STD & AIDS. 1997;8(9):537-45.
149. Mylonakis E, Koutkia P, Grinspoon S. *Diagnosis and treatment of androgen deficiency in human immunodeficiency virus-infected men and women*. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2001;33(6):857-64.
150. Brownstein PS, Gillespie SE, Leong T, Chahroudi A, Chakraborty R, Camacho-Gonzalez AF. *The association of uncontrolled HIV infection and other sexually transmitted infections in metropolitan Atlanta youth*. Pediatr Infect Dis J. 2015;34(5):e119-24.

151. Bechara A, Casabe A, De Bonis W, Helien A, Bertolino MV. *Recreational use of phosphodiesterase type 5 inhibitors by healthy young men*. The journal of sexual medicine. 2010;7(11):3736-42.
152. Shamloul R, Ghanem H. *Erectile dysfunction*. Lancet. 2013;381(9861):153-65.
153. McBride M, Chin MT, Lee SM, Kelly B. *Lipid lowering therapy in patients with HIV infection*. Lancet. 1998;352(9142):1782-3.
154. Zhao L, Wang R, Song B, Tan S, Gao Y, Fang H, et al. *Association between atherogenic dyslipidemia and recurrent stroke risk in patients with different subtypes of ischemic stroke*. Int J Stroke. 2015;10(5):752-8.
155. Catalan J, Meadows J. *Sexual dysfunction in gay and bisexual men with HIV infection: evaluation, treatment and implications*. AIDS care. 2000;12(3):279-86.
156. Baeten JM, Kahle E, Lingappa JR, Coombs RW, Delany-Moretlwe S, Nakku-Joloba E, et al. *Genital HIV-1 RNA predicts risk of heterosexual HIV-1 transmission*. Sci Transl Med. 2011;3(77):77ra29.
157. Maartens G, Celum C, Lewin SR. *HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention*. Lancet. 2014;384(9939):258-71.